

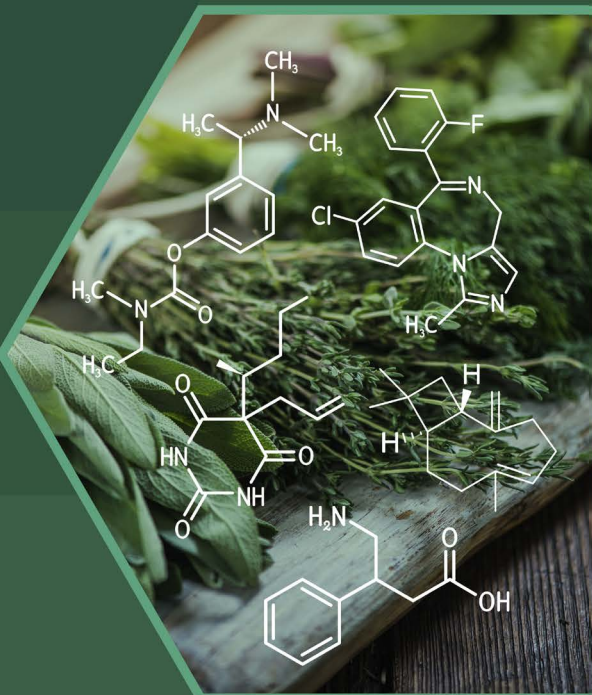
George Layson da Silva Oliveira

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

(Organizadores)

PRODUTOS NATURAIS

com implicações na
Farmacologia



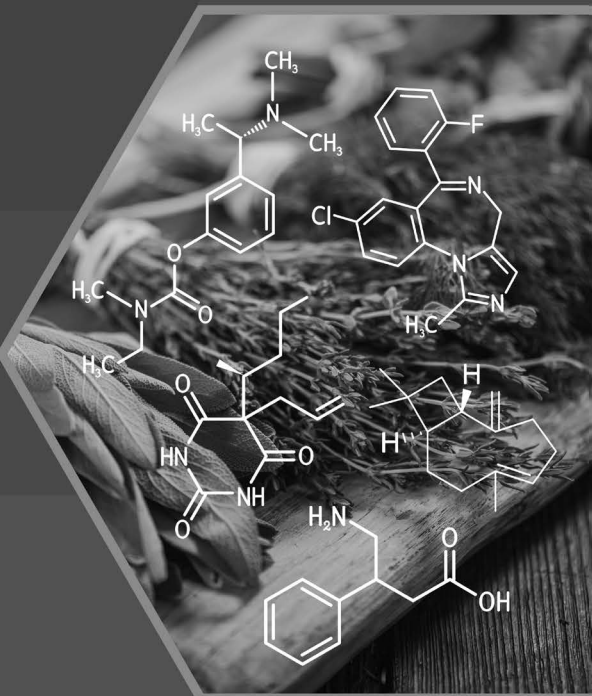
George Layson da Silva Oliveira

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

(Organizadores)

PRODUTOS NATURAIS

com implicações na
Farmacologia



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDP
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Produtos naturais com implicações na farmacologia

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: George Laylson da Silva Oliveira
Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P964 Produtos naturais com implicações na farmacologia /
Organizadores George Laylson da Silva Oliveira, Ana
Paula dos Santos Correia Lima da Silva. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0891-8

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.918232701>

1. Farmacologia. I. Oliveira, George Laylson da Silva
(Organizador). II. Silva, Ana Paula dos Santos Correia Lima
da (Organizadora). III. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de uma variedade de doenças é um dos maiores desafios para o setor farmacêutico no século XXI. Assim, um grande esforço da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos medicamentos está sendo feita em parcerias acadêmicas e a razão para a implantação destas parcerias decorre da constatação de que, apesar de grandes investimentos nas últimas décadas, o número de novos medicamentos que chegam ao mercado permanece estável a um custo extremamente alto de investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), particularmente, para o tratamento de distúrbios do Sistema Nervoso Central (epilepsia, depressão, ansiedade, esquizofrenia, doenças neurodegenerativas e outras) que afetam aproximadamente 1,5 bilhão de pessoas no mundo. A presente obra, estruturada em 4 capítulos, pode fornecer insights para futuros estudos experimentais com produtos naturais como atividades anticonvulsivantes, ansiolíticos e inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Esperamos que a leitura da presente obra seja prazerosa e contribua para o conhecimento da farmacologia dos produtos naturais.

“Faça a sua parte, independentemente do reconhecimento, porque a maior recompensa sempre será a sua consciência de dever cumprido”.

Flávio Augusto da Silva (Geração de valor)

“Espelhe-se nos que superaram grandes adversidades e você vai aumentar suas chances de aprender seus caminhos”.

Flávio Augusto da Silva (Geração de valor)

SUMÁRIO**CAPÍTULO 1 7****POTENCIAL NEUROFARMACOLÓGICO DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COMO ESTRATÉGICA TERAPÊUTICA NA ANSIEDADE**

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho
 Antonia Amanda Cardoso de Almeida

CAPÍTULO 226**ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE PLANTAS MEDICINAIS COMO AGENTES INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE**

Patrícia e Silva Alves
 Juliana de Sousa Figuerêdo
 Felipe Pereira da Silva Santos
 Nerilson Marques Lima
 Teresinha de Jesus Aguiar dos Santos Andrade
 Chistiane Mendes Feitosa

CAPÍTULO 3 41**ESTUDO DA TOXICIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS**

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva
 George Laylson da Silva Oliveira
 Lina Clara Gayoso e Almendra Ibiapina Moreno
 José Carlos Correia Lima da Silva Filho
 Solranny Carla Cavalcante Costa e Silva

CAPÍTULO 447**PRODUTOS NATURAIS: SESQUITERPENOS COMO ANTICONVULSIVANTES**

George Laylson da Silva Oliveira
 Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva
 Bruna Vougado da Silva
 Emily Karolyni Barbosa Santos
 Miriã Nunes
 Laura Bellini Pierezan
 Joelma da Costa Barbosa Oliveira
 Luciano da Silva Lopes

SOBRE OS ORGANIZADORES 71

POTENCIAL NEUROFARMACOLÓGICO DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COMO ESTRATÉGICA TERAPÊUTICA NA ANSIEDADE

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina-PI.

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina-PI.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, o ser humano tem buscado cura ou alívio para suas enfermidades por meio de diferentes modalidades terapêuticas. Entre as diversas formas de tratamento de doenças humanas, a utilização da fitoterapia (utilização de plantas para o tratamento de doenças) tem se destacado como alternativa terapêutica (JI *et al.*, 2009).

As diversas atividades biológicas e o potencial medicinal de produtos naturais derivados de plantas reforçam a promessa para o desenvolvimento de novas terapias contra muitas doenças (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; CARVALHO *et al.*, 2013). Levando em consideração que o Brasil é reconhecido por sua biodiversidade, torna-se oportuno um modelo de desenvolvimento próprio e autônomo na área de fitoterápicos, pautado no uso sustentável e racional, promovendo a valorização das práticas tradicionais de uso de plantas medicinais como elementos para a promoção da saúde, conforme recomenda a Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRASIL, 2016).

Entretanto, é válido ressaltar que as plantas têm constituintes químicos que possuem efeitos adversos. Em vista disso, podemos afirmar que o conceito “se é natural não faz mal”, relacionado às plantas medicinais, é um equívoco. Nesse contexto, vários fármacos e fitoterápicos, provenientes de diversas classes terapêuticas, apresentam comprovada eficácia no manejo do transtorno de ansiedade (FAUSTINO; ALMEIDA; ANDREATINI, 2010).

A ansiedade consiste em um estado de tensão como reações normais ao estresse até o momento em que começam a provocar sofrimento e desconforto no indivíduo (HIGGINS; JORGE, 2010; MACKENZIE *et al.*, 2011). Atualmente, existem vários tipos diferentes de transtornos de ansiedade e o tratamento farmacológico de primeira linha são os benzodiazepínicos (BDZ). No entanto, apesar da eficácia clínica, a maioria dos fármacos dessa classe apresenta muitos problemas, como sedação, relaxamento muscular, amnésia

anterógrada e riscos de acidentes (MITTE *et al.*, 2005; CUNNINGHAM; HANLEY; MORGAN, 2010). Além disso, o uso crônico pode levar a efeitos psicomotores, reações paradoxais, tolerância e dependência (DELL'OSSO; LADER, 2013; COSTA, 2014).

Assim, os transtornos de ansiedade constituem tema importante de investigação na área de psicopatologias, psicoterapias e na pesquisa social, uma vez que a ansiedade atinge grande porcentagem da população, causando incapacidade temporária ou permanente nas pessoas (FAVA *et al.*, 2009). Nesse sentido, o objetivo deste capítulo é fornecer uma ampla visão sobre ansiedade e o uso de produtos naturais derivados de plantas com potencial atividade ansiolítica.

PRODUTOS NATURAIS E A DESCOBERTA DE NOVAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

A natureza tem sido a fonte de compostos medicinais há milhares de anos, e um incontável número de entidades químicas (princípios ativos) têm sido isoladas a partir dessas fontes naturais, muitas utilizadas na medicina tradicional para alívio, tratamento e/ou cura de diversas enfermidades (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; CARVALHO *et al.*, 2013; PATRIDGE *et al.*, 2015). A ingestão de ervas e folhas foi uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais para alívio e cura de doenças (PEREIRA; CARDOSO, 2012).

A utilização de plantas com fins medicinais no Brasil tem suas bases na prática indígena, que com o passar dos anos foi influenciada pelos mais diferentes grupos étnicos. Esses trouxeram valiosas contribuições para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas, e da inter-relação animais/insetos-plantas (SANTOS, 2000; VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Entretanto, devido à crescente utilização irracional e indiscriminada das plantas medicinais pela população, que as utiliza concomitantemente aos medicamentos sintéticos, mesmo desconhecendo seus benefícios, riscos e contraindicações, o Ministério da Saúde, por meio do Decreto Presidencial nº. 5.813, de 22 de junho de 2006, aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) para oferecer subsídios aos profissionais de saúde quanto à orientação adequada sobre o uso de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos, com o objetivo de garantir, assim como preconizado:

[...] A ampliação das opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais (BRASIL, 2006. p. 21).

Nesse sentido, observa-se que o uso indiscriminado de fitoterápicos, devido à crença popular de que medicamentos naturais não são prejudiciais à saúde, coloca em risco a saúde da população. Assim, torna-se necessário o controle no uso desses medicamentos/fitoterápicos uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas e intoxicações no caso de automedicação (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; VITORINO; BENATI; ROLIM, 2020).

O reino vegetal vem contribuindo de forma significativa para descobertas de novas moléculas com potencial terapêutico (FREITAS *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011; ALMEIDA *et al.*, 2012; MORAIS *et al.*, 2013; GYAWALI; IBRAHIM, 2014; NUNES *et al.*, 2015), muitas destas de grande valor agregado devido as suas diversas aplicações. Estima-se que pelo menos 25% de todos os medicamentos são derivados de forma direta ou indireta de plantas medicinais, particularmente por meio da aplicação de novas tecnologias aos dados da medicina tradicional (BRASIL, 2012).

No Brasil, os investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) ainda são incipientes para o mercado de medicamentos, estando restritos a um reduzido número de empresas. No entanto, deve-se ressaltar que a autonomia tecnológica requer, a médio e longo prazo, criação de trabalhadores intelectuais (cientistas, engenheiros, técnicos, entre outros) qualificados que capacitem a empresa privada a lidar com projetos de P&D nos seus mais diversos aspectos (planejamento, monitoramento, controle, avaliação, entre outros) (CANCHUMANI, 2008; KLEIN *et al.*, 2009).

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é dividido em duas etapas: (I) descoberta (pré-clínica ou pesquisa básica) e (II) desenvolvimento (clínica) (LOMBARDINO; LOWE, 2004). Na fase de descoberta, as pesquisas concentram-se geralmente na identificação e otimização de moléculas capazes de representar novas entidades com potencial clínico.

A validação do alvo molecular selecionado é essencial por razões que envolvem desde o estabelecimento de sua relevância no processo fisiopatológico em estudo até a caracterização do impacto de sua modulação seletiva no tratamento ou na cura de enfermidades, ou disfunções em humanos (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Nesse contexto, atualmente, inúmeras plantas medicinais têm sido estudadas. Seu potencial terapêutico e seus mecanismos de ação têm sido investigados por meio de ensaios neuroquímicos. Esses estudos têm revelado importantes informações para o desenvolvimento de novas farmacoterapias e fitoterápicos para o tratamento dos distúrbios da ansiedade.

ANSIEDADE: DEFINIÇÕES, ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

A palavra ansiedade, de acordo com Ferreira (2010), no Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa, remete a um estado de desconforto físico e psíquico; agonia, aflição, angústia. No sentido etimológico, a palavra tem origem no latim *anxieta*, que significa “angústia”, “ansiedade”; de *anxius*, refere-se a “perturbado”, “pouco à vontade”; de *angere*, significa “apertar”. Consta, ainda, no citado dicionário, que no ramo da psicopatologia refere-se a uma condição emocional de sofrimento, definida pela expectativa de que algo inesperado e perigoso aconteça, diante da qual o indivíduo se acha indefeso.

Para Skinner (2000), a ansiedade é uma condição emocional complexa e aversiva que é condicionada como resultado de um emparelhamento de estímulos. Em concordância, Sena Filho (2006) define como um padrão de resposta incondicionado, com um conjunto de reações fisiológicas referentes à emissão de comportamentos de luta ou fuga frente a situações perigosas. Tal transtorno é provavelmente a disfunção emocional que mais aflige a qualidade de vida humana, sendo considerado o mal da atualidade, por julgarem que a sociedade moderna em que vivemos se encontra em um ritmo frenético de mudanças, sejam elas tecnológicas, econômicas e/ou sociais (HUTZ *et al.*, 2016; XIMENES; NEVES, 2018).

Nesse contexto, a ansiedade é considerada um sentimento normal, quando consiste em uma resposta adaptativa do organismo a fim de promover desempenho, ou como mecanismo de defesa de caráter adaptativo, que possui a função de mediar a interação do indivíduo com o meio ambiente. Entretanto, essa pode se tornar patológica e designada como transtorno de ansiedade, quando a ansiedade atinge graus muito elevados e contínuos, com caráter sistemático e generalizado, e começa a interferir no funcionamento saudável da vida do indivíduo, podendo ser considerada prejudicial à saúde (CASTILLO *et al.*, 2000; ARAÚJO, 2011).

A OMS estima que a prevalência mundial do transtorno de ansiedade é de 3,6%. O mesmo documento apresenta um aumento de 14,9% na taxa mundial dos transtornos de ansiedade entre os anos de 2005 e 2015, quando se atingiu uma marca de 264 milhões de pessoas que sofriam desse transtorno no planeta. No continente americano, esse transtorno alcança maiores proporções e atinge 5,6% da população, com o Brasil em destaque, sendo o país com a maior prevalência de ansiedade no mundo, atingindo 18,6 milhões de brasileiros (9,3% da população), demonstrando a urgência com que se deve realizar uma intervenção em saúde na nação a fim de promover a redução desses índices (WHO, 2017).

No conteúdo atual, a pandemia de COVID-19 (doença causada pelo coronavírus,

denominado SARS-CoV-2) está destacando a necessidade de investimento em serviços de saúde mental ou arriscar um aumento maciço de condições de saúde mental nos próximos meses, de acordo com um resumo de políticas sobre a COVID-19 e a saúde mental emitido em maio de 2020 pelas Nações Unidas. De acordo com Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor-geral da Organização Mundial da Saúde, “o impacto da pandemia na saúde mental das pessoas já é extremamente preocupante. O isolamento social, o medo de contágio e a perda de membros da família são agravados pelo sofrimento causado pela perda de renda e, muitas vezes, de emprego” (OPAS, 2020).

Os relatórios já indicam um aumento nos sintomas de ansiedade e depressão em vários países. Nesse sentido, os profissionais de saúde que atuam na linha de frente, confrontados com cargas de trabalho pesadas, decisões de vida ou morte e risco de infecção, são particularmente os mais afetados. Durante a pandemia, na China, os profissionais de saúde relataram altas taxas de depressão (50%), ansiedade (45%) e insônia (34%) e, no Canadá, 47% dos profissionais de saúde relataram a necessidade de suporte psicológico (OPAS, 2020).

O estudo realizado por Filgueiras e Stults-Kolehmainen (2020), com 1.468 voluntários brasileiros, no período de 18 a 22 de março de 2020, cujo objetivo consistiu em entender como a pandemia poderia mudar a saúde mental de pessoas sob regime de isolamento, revelou que alguns hábitos de vida, assim como os fatores sociodemográficos, podem ser positivos, enquanto outros podem ser negativos no desenvolvimento de doenças mentais, como a ansiedade.

Assim, de acordo com os autores, fatores como pertencer ao sexo masculino, ter uma dieta equilibrada, fazer algum tipo de atividade física, possuir um acompanhamento psicoterápico on-line, ter filhos em casa e possuir maior escolaridade foram positivos, diminuindo o risco para o desenvolvimento e agravamento de doenças mentais. Por outro lado, os fatores de maior risco mentais durante a quarentena foram: ser jovem, pertencer ao sexo feminino, morar com pessoas idosas, precisar sair de casa para trabalhar e possuir qualquer fator de risco para a COVID-19 (diabetes, por exemplo) (FILGUEIRAS; STULTS-KOLEHMAINEN, 2020).

Tais resultados corroboram com os dados de pesquisa epidemiológica na população geral dos EUA, que revelaram que as mulheres possuem um risco significativamente mais alto do que os homens de desenvolverem um transtorno de ansiedade ao longo da vida (KINRYS; WYGANT, 2005). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais¹ (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), conhecido como DSM-V, também

1. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais pode ser visualizado gratuitamente no site do Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce da Bahia (NIIP) por meio do link: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>

apresenta informação similar, com uma proporção de aproximadamente 2:1, com mais frequência em indivíduos do sexo feminino do que no masculino. Dessa forma, é essencial que sejam investigadas as características e as potenciais causas dos transtornos de ansiedade nessa população específica (KINRYS; WYGANT, 2005). Entretanto, é importante salientar que muitos dos transtornos de ansiedade se desenvolvem na infância e tendem a persistir se não forem tratados (APA, 2014).

Dentre os principais sintomas que constituem estes transtornos, destacam-se a possibilidade de a ansiedade gerar confusões ou distorções da percepção, modificando o significado de acontecimentos vivenciados, e interferência nos processos de atenção, prejudicando aprendizado e memória. Os sintomas característicos do transtorno de ansiedade podem acontecer nos níveis consciente, comportamental e fisiológico, conforme apresentado na Tabela 1 (APA, 2014).

Níveis	Sintomas
Consciente	Sentimento de hipervigilância; Insônia; Perda de concentração; Ansiedade propriamente dita; Sensações de apreensão.
Comportamental	Tremores musculares; Reação de susto a estímulos insignificantes (resposta de sobressalto); Inquietação (caracterizada pela movimentação das mãos, pés ou qualquer outra parte do corpo, bem como andar de um lado para outro).
Fisiológico	Intensa palpitação; Náuseas; Sensação de vazio no estômago; Sudorese; Taquicardia; Palidez; Aumento da perspiração; Tensão Muscular; Tontura; Desordens intestinais.

Tabela 1 – Sintomas característicos do transtorno de ansiedade.

Fonte: APA, 2014.

De acordo com Castillo (2000), os sintomas clínicos dos transtornos de ansiedade são primários, o que possibilita afirmar que eles não são provenientes de outras condições psiquiátricas (depressão, psicose, transtornos do desenvolvimento, transtorno hiperkinético, entre outros). Os efeitos da ansiedade sobre o corpo humano são apresentados na Figura 1.

Na maior parte dos casos, os transtornos de ansiedade se desenvolvem dentro do contexto das pressões, demandas e estresses flutuantes da vida diária (CLARK; BECK 2012) e, conforme os padrões estabelecidos no DSM-V, o seu diagnóstico deve ser realizado quando for verificada a ocorrência frequente e intensa dos diferentes sintomas citados anteriormente (APA, 2014; XIMENES; NEVES, 2018).

Ainda de acordo com o DSM-V, os transtornos ansiosos estão classificados em categorias diagnósticas, que são agrupadas em grupos de transtornos, sendo eles: Transtorno de ansiedade de separação, Mutismo seletivo, Fobia Específica, Transtorno

de ansiedade social (fobias sociais), Transtorno do pânico, Agorafobia, Transtorno da Ansiedade Generalizada (TAG). É válido ressaltar que cada transtorno de ansiedade é diagnosticado somente quando os sintomas não são consequência dos efeitos fisiológicos do uso de uma substância/medicamento ou de outra condição médica, ou quando não são mais bem explicados por outro transtorno mental (APA, 2014).

BAÇO ATIVADO



Para levar mais oxigênio ao corpo durante um episódio de ansiedade, o baço descarrega mais glóbulos vermelhos e brancos.

REAÇÕES DE FIGADO



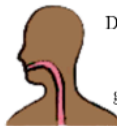
Quando o corpo produz cortisol, o fígado produz mais glicose. Isso eleva seu nível de açúcar no sangue, que, se não for usado, será reabsorvido pelo corpo.

REAÇÕES DE PELE



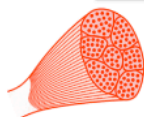
Nessa resposta ao estresse faz o fluxo sanguíneo aumentar, levando a uma redistribuição do sangue no corpo. Algumas pessoas ficam mais pálidas, e outras ficam ruborizadas.

PROBLEMAS DE GARGANTA



Durante episódios de ansiedade, os fluidos são dispersos para diferentes partes do corpo. A garganta seca e seus músculos ficam tensos.

TENSÃO MUSCULAR



Quando o corpo primeiro sente estresse, os músculos reagem imediatamente ficando tensos.

NO PRIMEIRO CONTATO COM A ANSIEDADE, VOCÊ PODE APRESENTAR...



OS EFEITOS DE LONGO PRAZO DA ANSIEDADE SOBRE...

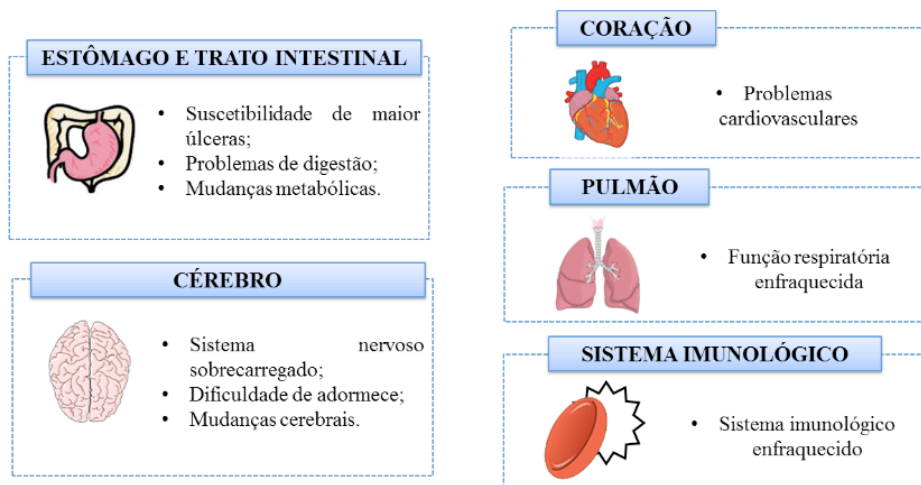


Figura 1 - Efeitos no primeiro contato e de longo prazo da ansiedade.

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Na gênese dos transtornos da ansiedade diversos neurotransmissores são implicados, uma vez que eles participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos (mecanismos de defesa). Entre eles, destacam-se: a) as aminas biogênicas (noradrenalina, serotonina e dopamina); b) aminoácidos (Ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina); c) peptídeos (fator de liberação de corticotropina, corticotropina, colecistocinina); d) esteroides (corticosterona) (GRAEFF, HETEM, 2004; BRAGA *et al.*, 2010).

Nesse contexto, os transtornos de ansiedade envolvem uma complexa dinâmica neuronal. O GABA atua como o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC), está presente no sistema límbico e é capaz de atenuar as reações serotoninérgicas responsáveis pela ansiedade. Esse neurotransmissor realiza seus efeitos por meio de sua ligação com os receptores de GABA ionotrópicos (GABA_A e GABA_C) e metabotrópicos (GABA_B). Ao se combinar com o receptor, provocam o influxo de cloro (Cl) para dentro da célula e causam uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica que inibe os disparos do neurônio pós-sináptico e dificulta a despolarização de sua membrana, necessária à geração de impulso nervoso (STUART *et al.*, 2009; COSTA 2014a).

Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento dos transtornos da ansiedade são diversificados e incluem várias classes de medicamentos (BRAGA *et al.*,

2010). Nesse contexto, os benzodiazepínicos (BZDs), como diazepam, clordiazepóxido e lorazepam, estão entre as substâncias mais consumidas no mundo, sendo por muito tempo a primeira opção para o tratamento dessa manifestação em sua forma patológica (AUTHIER *et al.*, 2009; BERGER *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2020).

A ação ansiolítica dos BZDs é decorrente de sua ligação com receptores próprios (receptores BZDs ou ômega) localizados no complexo receptor BZD/receptor GABAA/canal de cloro, facilitando a ação do GABA e, conseqüentemente, a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl⁻ (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001). No tratamento crônico, destacam-se os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSNs) e a azapirona, todos com eficácia demonstrada no tratamento de transtornos de ansiedade (CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Entretanto, devido aos efeitos negativos dos BDZs e ISRSs, bem como de outras classes medicamentosas para o tratamento do referido transtorno, diversos grupos de pesquisa estão à procura de novas formas de tratamento farmacológico para a ansiedade que possam substituir a terapia convencional. Além disso, a busca por novos compostos mais eficazes e seguros, com menos possibilidades de reações adversas, é extremamente necessária, já que muitos usuários são dependentes em condições físicas e químicas.

Nesse contexto, as plantas medicinais e seus derivados são importantes fontes de moléculas com propriedades terapêuticas e farmacológicas, e constituem um berço de novos compostos biologicamente ativos (RAUT; KARUPPAYIL, 2014). Vários grupos de pesquisa têm explorado cientificamente o uso de produtos naturais, tanto do ponto de vista químico quanto farmacológico, na busca por novos compostos ansiolíticos (BRITO *et al.*, 2012; OYEMITAN *et al.*, 2013; COSTA, 2014b). Dessa forma, a seguir são apresentadas algumas plantas medicinais já estudadas com potencial terapêutico para transtornos de ansiedade e seus possíveis mecanismos de ação, dando ênfase a duas espécies com inúmeros estudos publicados na literatura relatando efeitos ansiolíticos.

PRODUTOS NATURAIS COM POTENCIAL ANSIOLÍTICO

Piper methysticum G. Forst. (kava-kava)

Popularmente, a espécie é conhecida por kava-kava, cava-cava, pimenta-intoxicante, raiz-Kava, pimenta-Kava, entre outras denominações, pertence à família Piperaceae (Figura 2), sendo uma espécie nativa das ilhas do Oceano Pacífico Sul, onde suas raízes são utilizadas na medicina tradicional para uma variedade de condições por meio de suas ações ansiolíticas, nootrópicas e neuroprotetoras, nociceptivas e disfóricas (CHANWAI, 2000; JUSTO; SILVA, 2008a; JUSTO; SILVA, 2008b; BARBOSA; LENARDON; PARTATA,



Figura 2 – Espécie *Piper methysticum* G. Forst.

Fonte: Justo e Silva (2008b). Legenda: (A) - Folhas; (B) – Rizomas; (C) - Folhas em cachos (tipo espigas).

Sobre essa espécie, existem inúmeras investigações pré-clínicas com modelos de ansiedade animal, por exemplo, Davies *et al.* (1992); Bilia *et al.* 2002; Garrett *et al.* (2003); Rex, Morgenstern e Fink (2002); Pinto (2004); Amorim *et al.* (2007), relatando efeitos ansiolíticos em roedores, tais como latências de entrada reduzidas e tempo aumentado em ambientes desconhecidos, utilizando-se do modelo experimental labirinto em cruz elevado, que figura entre os modelos animais de ansiedade mais utilizados para o estudo experimental de drogas ansiolíticas (CRUZ; FERNANDEZ, 2012).

Os mecanismos evidenciados em modelos pré-clínicos envolvem principalmente a modulação dos receptores GABA e, embora os mecanismos exatos não estejam bem esclarecidos, esses modelos sugerem vários caminhos além de um modo de ação alostérico no substrato GABA, como a rápida suprarregulação da função do receptor GABA_A, bloqueio de canais de íon de sódio voltagem-dependentes, ligação aprimorada de ligante por meio dos subtipos de receptor GABA_A e liberação de um neurotransmissor excitatório reduzida via bloqueio de canais de íon de cálcio (GLEITZ, BEILE; PETERS, 1995; HE; LIN; LIAN, 1997; JUSSFIE; SCHMIZ; HIEMKE, 1994; MAGURA; *et al.*, 1997; MATHEWS *et al.*, 2005; SAVAGE *et al.*, 2018).

Uma série de revisões clínicas publicadas examinaram sistematicamente os mecanismos e a eficácia de *P. methysticum* no tratamento clínico da ansiedade, incluindo uma metanálise publicada por Pittler e Ernst (2003), que incluiu sete trabalhos com pacientes com transtornos de ansiedade e indicou uma redução significativa da ansiedade avaliada na Escala de Ansiedade de Hamilton (questionário utilizado para avaliar o grau de ansiedade de um paciente), juntamente com revisões mais recentes de investigações pré-clínicas e clínicas (LAPORTE *et al.*, 2011; SARRIS *et al.*, 2013a; SARRIS, MCINTYRE; CAMFIELD, 2013b).

De acordo com Schulz, Hänsel e Tyler (2002), a atividade farmacológica da kava-kava é devido às kavalactonas (também chamadas de kavapironas), kavaína, diidro-kavaína, mestisticina, diidromestisticina e flavonoides, das quais a kavaína e diidro-kavaína exercem a atividade ansiolítica mais forte.

Estudos recentes sugerem que há vantagens no uso da *P. methysticum*, em comparação aos ansiolíticos tradicionais. Segundo os autores, a utilização do extrato padronizado de kava-kava apresenta boa eficácia e tolerabilidade, além de agir sem provocar sonolência quando administrada em doses com variação entre 50-70 miligramas de kavalactonas em duas ou quatro administrações diárias (JUSTO; SILVA, 2008b; PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; SAVAGE *et al.*, 2018).

Além disso, a partir de estudos clínicos em humanos, observou-se que essa espécie é superior ao placebo no tratamento de sintomas de ansiedade. É válido ressaltar que a vantagem da ação ansiolítica dessa espécie é que não apresenta efeitos adversos dos benzodiazepínicos como prejuízo das funções cognitivas, sonolência, redução da coordenação motora e dependência (JUSTO; SILVA, 2008b; PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; SAVAGE *et al.*, 2018).

***Matricaria recutita* L. (camomila)**

Chamomilla recutita (L.) Rauschert, sinônimo de *Matricaria chamomilla* L., e *Matricaria recutita* L. (WHO, 2005), é uma erva medicinal pertencente à família Asteraceae, conhecida popularmente como camomila-alemã ou camomila (Figura 3). Essa espécie é nativa da Europa, mas foi aclimatada em algumas regiões da Ásia e países latinos. No Brasil, foi inserida pelos imigrantes europeus há mais de 100 anos. Atualmente, é a planta medicinal com a maior área de cultivo no território brasileiro (MCKAY; BLUMBERG, 2006; ARRUDA *et al.*, 2103).



Figura 3 – Espécie *Matricaria recutita* L.

Fonte: Cathyskipper (2020).

A camomila é utilizada em forma de medicamento fitoterápico, por meio da extração

de flavonoides e óleo volátil, presentes nos capítulos florais, responsáveis por suas propriedades terapêuticas, com destaque para a ação ansiolítica (BRASIL, 2015). É uma planta herbácea, anual, aromática, da família Asteraceae, que pode atingir até um metro de altura, apresentando caule ereto e ramificado, com capítulo floral de 1,5 cm de diâmetro, compreendendo de 12 a 20 flores brancas (Figura 4) (ARRUDA *et al.*, 2013; DINIZ *et al.*, 2020).

Sobre as propriedades ansiolíticas da *Matricaria recutita* L., Amsterdam e colaboradores (2012) avaliaram a eficácia de um extrato padronizado dessa espécie, comparado com placebo, por oito semanas em pacientes com TAG (DSM-IV) leve a moderada. O grupo tratado com extrato dessa planta exibiu uma maior redução na média de pontuações na Escala de Ansiedade de Hamilton (EAH) e não apresentaram efeitos colaterais significativos. Tais resultados sugerem uma boa eficácia do extrato na população estudada. É válido ressaltar que o extrato apresentou apigenina (Figura 5) como marcador fitoquímico, na concentração padrão de 1,2%.

Esse composto, em estudo realizado por Viola e colaboradores (1995), inibiu competitivamente a ligação do radioligante, [3H]-flunitrazepam, com os receptores de benzodiazepínicos, apresentando efeito ansiolítico no teste de labirinto em cruz elevado, em doses semelhantes às utilizadas pelos benzodiazepínicos clássicos. O efeito do uso prolongado dessa espécie na prevenção do Transtorno da Ansiedade Generalizada foi estudado por Mao e colaboradores (2016). Os autores observaram que o tratamento reduziu significativamente esse transtorno, que era classificado como sintomas moderados a graves.

Em estudo realizado por Keefe *et al.* (2016), constatou-se uma resposta clinicamente significativa (58,1% dos indivíduos) à terapia com essa espécie durante oito semanas de tratamento. A dosagem utilizada durante o período, 1500 mg (três cápsulas de 500 mg diárias), foi bem tolerada e sem eventos adversos graves relatados. Outros autores também observaram atividade ansiolítica para *Matricaria recutita* (WONG, 1998; AVALLONE *et al.*, 2000; AMSTERDAM *et al.*, 2009; ZICK *et al.*, 2011; MAHNNAZ; LOGHMAN; MEYSAM, 2014; PUTRA; SEPTA, 2018).

Demais espécies

Diversas espécies de plantas e seus derivados têm sido exaustivamente estudados quanto ao seu potencial medicinal, suas propriedades terapêuticas e sua atividade ansiolítica, algumas delas com ensaios clínicos sendo realizados. Exemplo de algumas dessas espécies são apresentados na Tabela 2.

Gênero	Espécie	Referência
Passiflora	<i>Passiflora alata</i>	Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Reginatto <i>et al.</i> , 2006; Petry <i>et al.</i> , 2001.
	<i>Passiflora edulis</i>	Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Coleta <i>et al.</i> , 2006; Reginatto <i>et al.</i> , 2006; Silva <i>et al.</i> , 2006b; Dhawan <i>et al.</i> , 2001c; Petry <i>et al.</i> , 2001.
	<i>Passiflora incarnata</i>	Movafegh <i>et al.</i> , 2008, Brown <i>et al.</i> , 2007; Dhawan <i>et al.</i> , 2001a,b,c; Dhawan <i>et al.</i> , 2002; 2003.
	<i>Passiflora quadrangularis</i>	Castro <i>et al.</i> , 2007.
	<i>Passiflora actinia</i>	Lolli <i>et al.</i> , 2007.
	<i>Passiflora coerulea</i>	Wolfman <i>et al.</i> , 1994.
Piper	<i>Piper tuberculatum</i>	Felipe <i>et al.</i> , 2007.
Citrus	<i>Citrus aurantium</i>	Akhlanghi <i>et al.</i> , 2011; Leite <i>et al.</i> , 2008; Pultrini; Galindo; Costa, 2006; Carvalho-Freitas; Costa, 2002; Montoya <i>et al.</i> , 2008.
	<i>Citrus sinensis</i>	Goes <i>et al.</i> , 2012; Faturi <i>et al.</i> , 2010; Lehrner <i>et al.</i> , 2000.
	<i>Citrus limon</i>	Komiya <i>et al.</i> , 2006; Campelo <i>et al.</i> , 2011.
	<i>Citrus bergamia</i>	Saiyudthong; Marsden, 2011.
Valeriana	<i>V. officinalis</i>	Hattesoehl <i>et al.</i> , 2008; Alexandre <i>et al.</i> , 2008; Kennedy <i>et al.</i> , 2006; Ortiz <i>et al.</i> , 1999.
	<i>V. edulis</i>	Oliva <i>et al.</i> , 2004.
Lauraceae	<i>Aniba riparia</i> (Nees) Mez	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 1987; 1990; Thomas <i>et al.</i> , 1994.
	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	Yu <i>et al.</i> , 2007; Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2005; Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2006a; Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2006b; Brandão <i>et al.</i> , 2006.
Annonaceae	<i>Annona diversifolia</i> Saff.	González-Trujano <i>et al.</i> , 2006; López-Rubalcava <i>et al.</i> , 2006.
	<i>Annona cherimolia</i> Miller	González-Trujano <i>et al.</i> , 2006; López-Rubalcava <i>et al.</i> , 2006.
Rutaceae	<i>Casimiroa edulis</i> La Llave	Molina-Hernandez <i>et al.</i> , 2004; Mora <i>et al.</i> , 2005b.
	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> Sieb. & Zucc.	Paik <i>et al.</i> , 2005.
Verbenaceae	<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke	Mora <i>et al.</i> , 2005a.
Apocynaceae	<i>Apocynum venetum</i> L.	Grundmann <i>et al.</i> , 2007.
Malpighiaceae	<i>Galphimia glauca</i> Cav.	Herrera-Ruiz <i>et al.</i> , 2006a,b; Tortoriello; Lozoya, 1992.
Orchidaceae	<i>Gastrodia elata</i> Blume	Jung <i>et al.</i> , 2006a.
Amaryllidaceae	<i>Hippeastrum vittatum</i> Herb.	Silva <i>et al.</i> , 2006.
Magnoliaceae	<i>Magnolia obovata</i> Thunb.	Seo <i>et al.</i> , 2007.
Apiaceae	<i>Panax quinquefolium</i> L.	Wei <i>et al.</i> , 2007.

Polygalaceae	<i>Polygala sabulosa</i> A.W. Benn.	Duarte <i>et al.</i> , 2008.
Burseraceae	<i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) March	Aragão <i>et al.</i> , 2006.
Tiliaceae	<i>Tilia americana</i> var. <i>mexicana</i> (Schltdl) Hardin	Herrera-Ruiz <i>et al.</i> , 2008; Perez-Ortega <i>et al.</i> , 2008.
Turneraceae	<i>Turnera aphrodisiaca</i> Ward	Kumar; Sharma, 2005a; Kumar & Sharma, 2005b.
Rubiaceae	<i>Uncaria rhynchophylla</i> Miq.	Jung <i>et al.</i> , 2006b.
Myrtaceae	<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook	Silva <i>et al.</i> , 2007.

Tabela 2 – Produtos derivados de plantas com atividade ansiolítica.

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir deste estudo observou-se que existe uma infinidade de substâncias derivadas de produtos naturais sendo estudadas para transtornos de ansiedade, entretanto poucas foram aprovadas para o uso clínico. Nesse sentido, levando em consideração que produtos naturais e seus derivados são importantes fontes de moléculas com propriedades terapêuticas e farmacológicas, torna-se de extrema importância mais estudos e maiores evidências científicas para o desenvolvimento de fármacos com potencial terapêutico ansiolítico com menos reações adversas.

Ainda assim, é importante ressaltar que se torna extremamente necessária a ampliação de investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento, bem como em Ciência e Tecnologia, com envolvimento dos governos em níveis central, estadual e municipal e em parcerias com o setor produtivo.

REFERÊNCIAS

AKHLANGHI, M. *et al.* Flor de Citrus aurantium e ansiedade pré-operatória. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, p. 702-712, 2011.

ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 455-463, 2008.

ALMEIDA, A. A. C.; COSTA, J. P.; CARVALHO, R.B.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Evaluation of acute toxicity of a natural compound (+)-limonene epoxide and its anxiolytic-like action. **Brain Research**, v. 11, n. 1448, p. 56-62, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMORIM, M. F. D.; DINIZ, M. F. F. M.; ARAÚJO, M. S. T.; PITA, J. C. L. R.; DANTAS, J. G.; RAMALHO, J. A.; XAVIER, A. L.; PALOMARO, T. V.; JÚNIOR, N. L. B. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 448-454, 2007.

AMSTERDAM, J. D.; LI, Y.; SOELLER, I.; ROCKWELL, K.; MAO, J. J.; SHULTS, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 378-82, 2009.

AMSTERDAM, J. D.; SHULTS, J.; SOELLER, I.; MAO, J. J.; ROCKWELL, K.; NEWBERG, A. B. Chamomile (*matricaria recutita*) may have antidepressant activity in anxious depressed humans-an exploratory study. **Alternative therapies in health and medicine**, v. 18, n. 5, p. 44, 2012.

ANDREATINI, R.; LACERDA, R. B.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 233-42, 2001.

ARAGÃO, G. F.; CARNEIRO, L. M.; JUNIOR, A. P.; VIEIRA, L. C.; BANDEIRA, P. N.; LEMOS, T. L.; VIANA, G. S. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha- and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 85, p. 827-834, 2006.

ARAUJO, N. G. Fobia específica: passo a passo de uma intervenção bem-sucedida. **Revista Brasileira de Terapia Cognitiva**, v. 7, n. 2, 2011.

ARRUDA, J. T.; APPROBATO, F. C.; MAIA, M. C. S.; SILVA, T. M.; APPROBATO, M. S. Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, 2013.

AUTHIER, N.; BALAYSSACA, D.; SAUTEREAUC, M.; ZANGARELLI, A.; COURTY, P.; SOMOGYID, A.A.; VENNAT, B.; LLORCA, P.M.; ESCHALIER, A. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 67, p. 408-413, 2009.

AVALLONE, R.; ZANOLI, P.; PUJA, G.; KLEINSCHNITZ, M.; SCHREIER, P.; BARALDI, M., Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. **Biochemical Pharmacology**, v. 59, p. 1387-1394, 2000.

BARBOSA, D. R.; LENARDON, L.; PARTATA, A. Kava-Kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. **Revista Científica do Itpac**, v. 6, n. 3, p.3-10, 2013.

BARBOSA, P. R.; VALVASSORI, S. S.; BORDIGNON, C. L.; KAPPEL, V. D.; MARTINS, M. R.; GAVIOLI, E. C.; QUEVEDO, J.; REGINATTO, F. H. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 11, p. 282-288, 2008.

BARBOSA-FILHO, J. M.; MARTINS, V. K. M.; RABELO, L. A.; MOURA, M. D.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; SOUZA, M. F. V.; ALMEIDA, R. N.; MEDEIROS, I. A. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). A review between 1980-2000. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 421-446, 2006b.

BARBOSA-FILHO, J. M.; MEDEIROS, K. C. P.; DINIZ, M. F. F. M.; BATISTA, L. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; ALMEIDA, J. R. G. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 258-285, 2006a.

BARBOSA-FILHO, J. M.; VASCONCELOS, T. H. C.; ALENCAR, A. A.; BATISTA, L. M.; OLIVEIRA, R. A. G.; GUEDES, D. N.; FALCÃO, H. S.; MOURA, M. D.; DINIZ, M. F. F. M.; MODESTO-FILHO, J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 392-413, 2005.

BARBOSA-FILHO, J. M.; YOSHIDA, M.; GOTTLIEB, O. R.; BARBOSA, R. C. S. B. C.; GIESBRECHT, A. M.; YOUNG, C. M. Benzoyl esters and amides, styrylpyrones and neolignans from the fruits of *Aniba riparia*. **Phytochemistry**, v. 26, p. 2615-2617, 1987.

BARBOSA-FILHO, J. M.; YOSHIDA, M.; GOTTLIEB, O. R. The tyramines of *Aniba riparia*: transformation into models of natural products. **Revista Latinoamericana de Química**, v. 21, p. 5-7, 1990.

BERGER, A.; EDELSBERG, J.; BOLLU, V.; ALVIR, J.M.J.; DUGAR, A.; JOSHI, A.V.; OSTER, G. Health Care Utilization and Costs in Patients with Generalized Anxiety Disorder Initiating Add-on Therapy with Benzodiazepines. **Health Outcomes Research in Medicine**, v. 3, p. 45-54, 2012.

BILIA, A. R.; GALLON, S.; VINCIERI, F. F. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. **Life Sciences**, 70: 2581-2597, 2002.

BRAGA, J. E. F.; PORDEUS, L. C.; DA SILVA, A. T. M. C.; PIMENTA, F. C. F.; DINIZ, M. F. F. M.; ALMEIDA, R.N. Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, N. 2, P. 93-100, 2010.

BRANDÃO, M. G. L.; COSENZA, G. P.; MOREIRA, R. A.; MONTE-MOR, R. L. M. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 408-420, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: Série B. Textos Básicos de Saúde, 2006. p. 7-13.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Monografia da espécie *Matricaria chamomilla* L. (= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, Camomila)**. Ministério da Saúde / ANVISA: Brasília, 2015.

BRITO, A.F.; MARTINS, J.L.R.; FAJEMIROYE, J.O.; GALDINO, P.M.; LIMA, T.C.M.; MENEGATTI, R.; COSTA, E.A. Central pharmacological activity of a new piperazine derivative: 4-(1-Phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester. **Life Science**, v. 90, p. 910-916, 2012.

BROWN, E.; HURD, N. S.; MCCALL, S.; CEREMUGA, T. E. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. **AANA's Official Scholarly Journal**, v. 75, p. 333-337, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAMPELO, L. M. L.; GONÇALVES-E-SÁ, C.; ALMEIDA, A. A. C.; COSTA, J. P.; MARQUES, T. H.; FEITOSA, T. M.; SALDANHA, G. B.; FREITAS, R. M. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* (Burn) essential oil in mice. **Pharmazie**, v. 66, p. 623-627, 2011.

CANCHUMANI, R. M. L. A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo de desenvolvimento industrial. **Revista Espacios**, v. 29, n. 2, 2008.

CARVALHO, R. B. F.; FREITAS, R. M.; LIMA, L. S.; DAVID, J. P.; FEITOSA, C. M. Chemical composition and anticholinesterase activity of an active fraction of extract of *Citrus limon* (L.) Burm leaves. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1375-1379, 2013.

CARVALHO-FREITAS, M. I. R.; COSTA, M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 12, p. 1629-1633, 2002.

CASTILLO, A. R. G. L.; RECONDO, R.; ASBAHR, F.; MANFRO, G. G. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. s2, 2000.

CATHYSKIPPER. **Putting some order into *Matricaria recutita* et *Chamaemelum nobile***. Disponível em: <https://cathyskipper.wordpress.com/2013/07/11/putting-some-order-into-matricaria-recutita-et-chamaemelum-nobile/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CHANWAI, L. G. Kava toxicity. **Emergency Medicine**, v. 12, n. 2, p. 142-5, 2000.

CLARK, D. A.; BECK, A. T. **Terapia Cognitiva para os Transtornos de Ansiedade**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

COLETA, M.; BATISTA, M. T.; CAMPOS, M. G.; CARVALHO, R.; COTRIM, M. D.; LIMA, T. C.; CUNHA, A. P. Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. **Phytotherapy Research**, n. 20, p. 1067-1073, 2006.

COSTA, J. P. Bioprospecção de um diterpenoide com ênfase nas propriedades antioxidante, ansiolítica e antidepressiva. (2014a). Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia – Teresina, Piauí, 2014a.

COSTA, J. P.; OLIVEIRA, G. A. L.; ALMEIDA, A. A. C.; SOUSA, D. P.; ISLAM, M. T.; FREITAS, R. M. Anxiolytic-like effects of phytol: Possible involvement of GABAergic transmission. **Brain Research**, v. 547, p. 34-42, 2014b.

CRUZ, A. P. M.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. **Modelos animais de ansiedade e o estudo experimental de drogas serotoninérgicas.** In: LANDEIRA, S. F. (Org.). Métodos em Neurociências. 1ed. São Paulo: Manole, 2012, v. 1, p. 192-217.

CUNNINGHAM, C.M.; HANLEY, G.E.; MORGAN, S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. **Health Policy**, v. 97, p. 122-129, 2010.

DAVIES, L. P.; DREW, C. A.; DUFFIELD, P.; JOHNSTON, G. A.; JAMIESON, D. D. Kava pyrones and resin: Studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. **Pharmacology & toxicology**, v. 71, n. 2, p. 120-126, 1992.

CASTRO, P. C.; HOSHINO, A.; DA SILVA, J. C.; MENDES, F. R. Possible anxiolytic effect of two extracts of *Passiflora quadrangularis* L. in experimental models. **Phytotherapy Research**, 21: 481-484, 2007.

DELL'OSSO, B.; LADER, M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. **European Psychiatry**, v. 28, p. 7-20, 2013.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S.; CHHABRA, S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a non-habit forming anxiolytic. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 215-222, 2003.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 922-926, 2001a.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 165-170, 2001b.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. 2001c. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 698-702, 2001c.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a comment on medicinal plants' standardization. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 8, p. 283-291, 2002.

DINIZ, A. K. P.; JALES, A. L.; OLIVEIRA, B. M.; PAULINO, D. A.; MELO, E. R. F.; MORAIS, H. F. A.; MEDEIROS, I. I. B.; AZEVEDO, C. C. S.; MARCELINO, E. M.; SANTOS, M. C. Q.; MARIZ, S. R.; ARAÚJO, C. R. F. Manual sobre o uso de plantas medicinais do Nordeste para sintomas gripais e ansiedade em tempos de pandemia pela Covid 19. *Revista Saúde & Ciência Online*, v. 9, n. 1, p. 25-178, 2020.

DUARTE, F. S.; MARDER, M.; HOELLER, A. A.; DUZZIONI, M.; MENDES, B. G.; PIZZOLATTI, M. G.; DE LIMA, T. C. Anticonvulsant and anxiolytic-like effects of compounds isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in rodents: in vitro and in vivo interactions with benzodiazepine binding sites. **Psychopharmacology**, v. 197, p. 351-360, 2008.

FATURI, C. B. *et al.* Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. **Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, p. 605-609, 2010.

FAUSTINO, T. T.; ALMEIDA, R. B.; ANDREATINI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v.32, n. 4, 2010.

FAVA, D. C.; KRISTENSEN, C. H.; MELO, W. V.; ARAUJO, L. B. Construção e validação de tarefa de Stroop Emocional para avaliação de vies de atenção em mulheres com Transtorno de Ansiedade Generalizada. **Paideia**, v. 19, n. 43, p. 159-165, 2009.

FELIPE, F. C. B.; SOUSA FILHO, J. T.; SOUZA, L. E. O.; SILVEIRA, J. A.; UCHOA, D. E. A.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L.; VIANA, G. S. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. **Phytomedicine** 14: 605-612, 2007.

FERREIRA, A. B. H. **Dicionário da língua portuguesa**. 5. ed. Curitiba: Positivo, 2010.

FIGUEIRAS, A.; STULS-KOLEHMAINEN, M. The Relationship Between Behavioural and Psychosocial Factors Among Brazilians in Quarantine Due to COVID-19. **The Lancet**, 2020.

FREITAS, R. L.; SANTOS, I. M. S.; SOUZA, G. F.; TOMÉ, A. R.; SALDANHA, G. B.; FREITAS, R. M.; Oxidative stress in rat hippocampus caused by pilocarpine-induced seizures is reversed by buspirone. **Brain Research Bulletin**, v. 81, n. 4, p. 505-509, 2010.

GARRETT, K. M.; BASMADJIAN, G.; KHAN, I. A.; SCHANEBERG, B. T.; SEALE, T. W. Extracts of kava (*Piper methysticum*) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. **Psychopharmacology**, v. 170, n. 1, p. 33-41, 2003.

GLEITZ, J.; BEILE, A.; PETERS, T. (1995). (+/-)-Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na(+)-channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex. **Neuropharmacology**, v. 34, n. 9, p. 1133-1138, 1995.

GOES, T. C. *et al.* Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 18, p. 798- 804, 2012.

GONZÁLEZ-TRUJANO, M. E.; MARTÍNEZ, A. L.; REYES-RAMÍREZ, A.; REYES-TREJO, B.; NAVARRETE, A. Palmitone isolated from *Annona diversifolia* induces an anxiolytic-like effect in mice. **Planta Medica**, v. 72, p. 703-707, 2006.

GRAEFF, F. G.; HETEM, L. A. B. **Transtornos da Ansiedade**. São Paulo: Atheneu, 2004. 434p.

GRUNDMANN, O.; NAKAJIMA, J.; SEO, S.; BUTTERWECK, V. Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus maze test. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 406-411, 2007.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GYAWALI, R.; IBRAHIM, S. A.; Natural products as antimicrobial agents. **Food Control**, v. 46, p. 412-429, 2014.

HATTESOHL, M.; FEISTEL, B.; SIEVERS, H.; LEHNFELD, R.; HEGGER, M.; WINTERHOFF, H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. **Phytomedicine**, v. 15, p. 2-15, 2008.

- HE, X. G.; LIN, L. Z.; LIAN, L. Z. (1997). Electrospray high performance liquid chromatography-mass spectrometry in phytochemical analysis of kava (*Piper methysticum*) extract. **Planta Medica**, v. 63, n. 1, p. 70–74, 1997.
- HERRERA-RUIZ, M.; GONZÁLEZ-CORTAZAR, M.; JIMÉNEZ-FERRER, E.; ZAMILPA, A.; ALVAREZ, L.; RAMÍREZ, G.; TORTORIELLO, J. Anxiolytic effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 59-61, 2006a.
- HERRERA-RUIZ, M.; JIMÉNEZ-FERRER, J. E.; DE LIMA, T.C.; AVILÉS-MONTES, D.; PÉREZ-GARCÍA, D.; GONZÁLEZ-CORTAZAR, M.; TORTORIELLO, J. 2006b. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca*. **Phytomedicine**, v. 13: p. 23-28, 2006b.
- HERRERA-RUIZ, M.; ROMÁN-RAMOS, R.; ZAMILPA, A.; TORTORIELLO, J.; JIMÉNEZ-FERRER, J. E. 2008. Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, p. 312-317, 2008.
- HIGGINS, E.S.; GEORGE, M.S. **Neurociências para psiquiatria clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- HUTZ, D. R.; BANDEIRA, C.; TRENTINI, J. S. (Orgs.). **Psicodiagnóstico**. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- JI, H. F.; LI, X. J.; ZHANG, H. Y. Natural products and drug discovery. **EMBO reports**, v. 10, n. 3, p. 194-200, 2009.
- JUNG, J. W.; AHN, N. Y.; OH, H. R.; LEE, B. K.; LEE, K. J.; KIM, S. Y.; CHEONG, J. H.; RYU, J. H. Anxiolytic effects of the aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 108, p. 193-197, 2006b.
- JUNG, J. W.; YOON, B. H.; OH, H. R.; AHN, J. H.; KIM, S. Y.; PARK, S. Y.; RYU, J. H.. Anxiolytic-like effects of *Gastrodia elata* and its phenolic constituents in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, p. 261-265, 2006a.
- JUSSOFIE, A.; SCHMIZ, A.; HIEMKE, C. Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. **Psychopharmacology**, v. 116, n. 4, p. 469–474, 1994.
- JUSTO, S. C.; SILVA, C. M. Análises Físico-Químicas e da pureza do extrato seco de *Piper methysticum* G. Forster (Kava-Kava). **Visão acadêmica**. v. 9, n. 1, p. 13-22, 2008a.
- JUSTO, S. C.; SILVA, C. M. *Piper methysticum* G. Forster (Kava-Kava): uma abordagem geral. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 5, n. 1, p. 73-82, 2008b.
- KEEFE, J.R. *et al.* Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1699-1705, 2016.
- KENNEDY, D. O.; LITTLE, W.; HASKELL, C. F.; SCHOLEY, A. B. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. **Phytotherapy Research**, v. 20, p. 96-102, 2006.

KINRYS, G.; WYGANT, L. E. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influência o tratamento? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. Supl II, S43-50, 2005.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

KOMIYA, M.; TAKEUCHI, T.; HARADA, E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 172, p. 240-249, 2006.

KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety activity studies of various extracts of *Turnera aphrodisiaca* Ward. **Journal Of Herbal Pharmacotherapy**, v. 5, p. 13-21, 2005a.

KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety activity studies on homoeopathic formulations of *Turnera aphrodisiaca* Ward. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 117-119, 2005b.

LAPORTE, E.; SARRIS, J.; STOUGH, C.; SCHOLEY, A. Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 26, n. 2, p. 102-111, 2011.

LEHRNER, L. *et al.* Ambient odor of orange in a dental office reduce anxiety and improves mood in female patients. **Physiology and Behavior**, v. 71, p. 83-86, 2000.

LEITE, M. P. *et al.* Behavioral effects of essential oil of *Citrus aurantium* L. inhalation in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 661-666, 2008.

LIMA, M. S. G.; LIMA, E. C. G.; LIMA, V. S.; SILVA, G. C. Perfil do consumo de pacientes e erros nas prescrições de benzodiazepínicos atendidas em farmácia privada no Sertão de Pernambuco. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n.8, p. 55297-55307, 2020.

LOLLI, L. F.; SATO, C. M.; ROMANINI, C. V.; VILLAS-BOAS, L. B.; SANTOS, C. A.; DE OLIVEIRA, R. M. Possible involvement of GABA A-benzodiazepine receptor in the anxiolytic-like effect induced by *Passiflora actinia* extracts in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 111, p. 308-314, 2007.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. 3rd. The role of the medicinal chemist in drug discovery – then and now. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, n.10, p.853-62, 2004.

LÓPEZ-RUBALCAVA, C.; PIÑA-MEDINA, B.; ESTRADA-REYES, R.; HEINZE, G.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, M. Anxiolytic-like actions of the hexane extract from leaves of *Annona cherimolia* in two anxiety paradigms: possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex. **Life Science**, v. 78, p. 730-737, 2006.

MACKENZIE, C.S.; REYNOLDS, K.; CHOU, K.L.; PAGURA, J.; SAREEN, J. Prevalence and Correlates of Generalized Anxiety Disorder in a National Sample of Older Adults. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 19, p. 305-315, 2011.

MAGURA, E.; KOPANITSA, M.; GLEITZ, J.; PETERS, T.; KRISHTAL, O. A. Kava extract ingredients (+)-methysticin and (+/-)-kavain inhibit voltage-operated Na⁽⁺⁾-channels in rat CA1 hippocampal neurons. **Neuroscience**, 81(2), 345–351. 1997.

- MAHNNAZ, K.; LOGHMAN, I.; MEYSAM, M. S. Effect of matricaria recutita hydroalcoholic extract on anxiety behavior in mice by hole-board test. **Zahedan Journal Of Research In Medical Sciences**, v. 16, n. 3, p-21-24, 2014.
- MAO, J. J.; XIE, S. X.; KEEFE, J. R.; SOELLER, I.; LI, Q. S. AMSTERDAM JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1735-42, 2016.
- MATHEWS, J.; ETHERIDGE, A.; VALENTINE, J.; BLACK, S.; COLEMAN, D.; PATEL, P.; BURKA, L. T. Pharmacokinetics and disposition of the kavalactone kawain: Interaction with kava extract and kavalactones in vivo and in vitro. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 33, p. 1555–1563, 2005.
- MCKAY, D.L.; BLUMBERG, J.B. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria Recutita* L.). **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 7, p. 519-530, 2006.
- MITTE, K.; NOACK, P.; STEIL, R.; HAUZINGER, M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 25, p. 141-150, 2005.
- MOLINA-HERNÁNDEZ, M.; TELLEZ-ALCÁNTARA, N. P.; GARCÍA, J. P.; LOPEZ, J. I.; JARAMILLO, M. T. Anxiolytic-like actions of leaves of *Casimiroa edulis* (Rutaceae) in male Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, p. 93-98, 2004.
- MONTOYA, C. *et al.* El uso del laberinto em cruz elevado para medir los efectos ansiolíticos producidos por el *Citrus aurantium* L. (petit grain) en los ratones. **Med actual**, v. 9, p. 8-12, 2008.
- MORA, S.; DIAZ-VELIZ, G.; LUNGENSTRASS, H.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M.; COTO-MORALES, T.; POLETTI, C.; DE LIMA, T. C.; HERRERA-RUIZ, M.; TORTORIELLO, J. Central nervous system activity of the hydroalcoholic extract of *Casimiroa edulis* in rats and mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 191-197, 2005a.
- MORA, S.; DIAZ-VELIZ, G.; LUNGENSTRASS, H.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M.; COTO-MORALES, T.; POLETTI, C.; DE LIMA, T. C.; HERRERA-RUIZ, M.; TORTORIELLO, J. Central nervous system activity of the hydroalcoholic extract of *Casimiroa edulis* in rats and mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 191-197, 2005b.
- MORA, S.; MILLÁN, R.; LUNGENSTRASS, H.; DÍAZ-VÉLIZ, G.; MORÁN, J. A.; HERRERA-RUIZ, M.; TORTORIELLO, J. The hydroalcoholic extract of *Salvia elegans* induces anxiolytic- and antidepressant-like effects in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 76-81, 2006.
- MORAIS, S. M.; LIMA, K. S. B.; SIQUEIRA, S. M. C.; CAVALCANTI, E. S. B.; SOUZA, M. S. T.; MENEZES, J. E. S. A.; TREVISAN, M. T. S. Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de farmácias vivas. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 4, 2013.
- MOVAFEGH, A.; ALIZADEH, R.; HAJIMOHAMADI, F.; ESFEHANI, F.; NEJATFAR, M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. **Anesthesia & Analgesia**, v. 106, p. 1728-1732, 2008.

NUNES, G. B.; COSTA, L. M.; GUTIERREZ, S. J.; SATYAL, P.; FREITAS, R. M. Behavioral tests and oxidative stress evaluation in mitochondria isolated from the brain and liver of mice treated with riparian A. **Life Sciences**, v. 15; n. 121, p. 57-64, 2015.

OLIVA, I.; GONZÁLEZ-TRUJANO, M. E.; ARRIETA, J.; ENCISO-RODRÍGUEZ, R.; NAVARRETE, A. Neuropharmacological profile of hydroalcohol extract of *Valeriana edulis* ssp. *procera* roots in mice. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 290-296, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). ONU destaca necessidade urgente de aumentar investimentos em serviços de saúde mental durante a pandemia de COVID-19. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6170:onu-destaca-necessidade-urgente-de-aumentar-investimentos-em-servicos-de-saude-mental-durante-a-pandemia-de-covid-19&Itemid=839. Acesso em: 15 jul. 2020.

ORTIZ, J. G.; NIEVES-NATAL, J.; CHAVEZ, P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [³H]flunitrazepam binding, synaptosomal [³H]GABA uptake, and hippocampal [³H]GABA release. **Neurochemical Research**, v. 24, p. 1373-1378, 1999.

OYEMITAN, I.A.; ELUSIYAN, C.A.; AKANMU, M.A.; OLUGBADE, T.A. Hypnotic, anticonvulsant and anxiolytic effects of 1-nitro-2-phenylethane isolated from the essential oil of *Dennettia tripetala* in mice. **Phytomedicine**, v. 20, p. 1315-1322, 2013.

PAIK, S. Y.; KOH, K. H.; BEAK, S. M.; PAEK, S. H.; KIM, J. A. The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, p. 802-807, 2005.

PATRIDGE, E.; GAREISS, P.; KINCH, M. S.; HOYER, D. An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, 2015.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 146-152, 2012.

PERES, D. M.; PESSUTO, M. B.; LOPES, G. C. Therapeutic value of piper methysticum: general considerations and safety in the treatment of generalized anxiety disorder. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 83-87, 2014.

PÉREZ-ORTEGA, G.; GUEVARA-FEFER, P.; CHÁVEZ, M.; HERRERA, J.; MARTÍNEZ, A.; MARTÍNEZ, A. L.; GONZÁLEZ-TRUJANO, M. E. 2008. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, México. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, p. 461-468, 2008.

PETRY, R. D.; REGINATTO, F.; DE-PARIS, F.; GOSMANN, G.; SALGUEIRO, J. B.; QUEVEDO, J.; KAPCZINSKI, F.; ORTEGA, G. G.; SCHENKEL, E. P. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. **Phytotherapy Research**, n. 15, p. 162-164, 2001.

PINTO, V. M. **Avaliação toxicológica de preparação fitoterápica contendo *Piper metysticum* Forst Piperaceae (Kava-Kava) sobre o desenvolvimento pré- natal em ratos Wistar**. 71f. (Dissertação de Mestrado em Ciências Veterinárias - Farmacologia). Porto Alegre, UFRS, 2004.

PITTLER, M.H.; ERNST, E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v.18, n.5, p.451-71, 2003.

PULTRINI, A. M.; GALINDO, L. A.; COSTA, M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. **Life Sciences**, v. 78, p. 1720-1725, 2006.

PUTRA, I. L.; SEPTA, T. Efek Pemberian Teh Chamomile (*Matricaria recutita*) Terhadap Pasien GAD (Generalized Anxiety Disorders). **Majority**, v. 7, n. 3, p. 296-300, 2018.

RAUT, J. K.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.

REGINATTO, F. H.; DE-PARIS, F.; PETRY, R. D.; QUEVEDO, J.; ORTEGA, G. G.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. **Phytotherapy Research**, 20: 348-351, 2006.

REX, A.; MORGENSTERN, E.; FINK, H. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test—A comparison with diazepam. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 26, n. 5, p.855–860, 2002.

SAIYUDTHONG, S.; MARSDEN, C. A. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. **Phytotherapy Research**, v. 25, p. 858-862, 2011.

SANTOS, F. S. D. Tradições populares de uso de plantas medicinais na Amazônia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. VI, p. 919-939, 2000.

SARRIS, J.; STOUGH, C.; BOUSMAN, C. A.; WAHID, Z. T.; MURRAY, G.; TESCHKE, R.; SAVAGE, K. M.; DOWELL, A. N. G. C.; SCHWEITZER, I. Kava in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder A DoubleBlind, Randomized, Placebo-Controlled Study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 33, n. 5, p: 643-648, 2013.

SARRIS, J.; MCINTYRE, E.; CAMFIELD, D. A. Plant-Based Medicines for Anxiety Disorders, Part 2: A Review of Clinical Studies with Supporting Preclinical Evidence. **CNS Drugs**, v. 27, p. 301–319, 2013b.

SAVAGE, K.; FIRTH, J.; STOUGH, C.; SARRIS, J. GABA - modulating phytom edicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 3, p. 3-18, 2018.

SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia Racional**: Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 1 a ed. São Paulo: Manole, 2002.

SENA FILHO, J. G. S.; GONÇALVES, T. M.; FRAGA, M. C. A.; ROLIM NETO, P. J. Antidepressivos e ansiolíticos utilizados na terapêutica de problemas relacionadas à saúde mental: sugerindo terapias alternativas para fatores cognitivos e emocionais. **Infarma**, v.18, n. 3/4, p. 1-3, 2006.

SEO, J. J.; LEE, S. H.; LEE, Y. S.; KWON, B. M.; MA, Y.; HWANG, B. Y., HONG, J. T.; OH, K. W. Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from *Magnolia obovata*: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 31, p. 1363-1369, 2007.

SILVA, F. O.; SILVA, M. G. V.; CERQUEIRA, G. S.; SABINO, E. B.; ALMEIDA, A. A. C.; COSTA, J. P.; FREITAS, R. M. Iso-6-spectraline effects on convulsions induced in epilepsy models. **Journal of Young Pharmacists**, v. 3, n. 3, p. 232-236, 2011.

SILVA, M. I. G.; GONDIM, A. P. S.; NUNES, I. F. S.; SOUSA, F. C. F. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 455-462, 2006.

SILVA, M. L. S.; VIANA, A. E. S.; SÃO JOSÉ, A. R.; AMARAL, C. L. F.; MATSUMOTO, S. N.; PELACANI, C. R. Desenvolvimento de mudas de maracujazeiro (*Passiflora edulis* Sims f. flavicarpa Deg.) sob diferentes níveis de sombreamento. **Acta Scientiarum. Agronomy**, v. 26, n. 4, p. 513-521, 2006b.

SILVA, J. R. M.; LIMA, J. T.; TRUGILHO, P. F. Wood workability of *Eucalyptus grandis* in different regions from pith to bark. **Cerne**, v. 13, n. 1, p. 25-31, 2007.

SKINNER, B. F. **Ciência e comportamento humano**. Trans.: TODOROV, J. C.; AZZI, R. São Paulo: Martins Fontes, 2000.

STUART, A.; FORMAN, J.C.; GARY, R.; STRICHARTZ, E.; ENG, H. Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica. In: GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de farmacologia**. Guanabara Koogan, 2009, p. 146-165.

THOMAS, G.; CASTELO-BRANCO, U. J. V.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BACHELET, M.; VARGAFTIG, B. B. Studies on the mechanism of spasmolytic activity of (0-methyl)-N-(2,6- dihydroxybenzoyl) tyramine, a constituent of *Aniba riparia* (Ness) Mez. (Lauraceae), in rat uterus, rabbit aorta and guinea-pig alveolar leucocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 46, p. 103-107, 1994.

TORTORIELLO, J.; LOZOYA, X. Effect of Galphimia glauca methanolic extract on neuropharmacological tests. **Planta Medica**, 58: 234-236., 1992.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

VIOLA, H.; WASOWSKI, C.; STEIN, M. L.; WOLFMAN, C.; SILVEIRA, R.; DAJAS, F.; MEDINA, J. H.; PALADINI, A. C. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. **Planta Medica**, v. 61, p. 213-216, 1995.

VITORINO, K. M. C.; BENATI, M. A. F. N. O.; ROLIM, E. L. G. Fitoterapia racional: riscos da automedicação e terapia alternativa. **Revista Saberes**, v. 13, n. 1, 2020.

WEI, X. Y.; YANG, J. Y.; WANG, J. H.; WU, C. F. Anxiolytic effect of saponins from *Panax quinquefolium* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 613-618, 2007.

WOLFMAN, C.; VIOLA, H.; PALADINI, A.; DAJAS, F.; MEDINA, J. H. 1994. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 47, p. 1-4, 1994.

WONG, A. H. C., Smith, M. & Boon, H. S. (1998) Herbal remedies in psychiatric practice. *Archive of General Psychiatry*, 55, 1033–1044.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Monographs on selected medicinal plants**. Geneva, v. 4, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prevalence and burden of depression and anxiety disorders: Country estimates**. In: World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates, 2017.

XIMENES, C. R.; NEVES, G. M. B. Transtornos de Ansiedade: importância da avaliação psicológica no diagnóstico e tratamento. **Revista UNI-RN**. v. 18, n. 1/2, p. 121-138, 2018.

YU, H. S.; LEE, S. Y.; JANG, C. G. Involvement of 5-HT_{1A} and GABA_A receptors in the anxiolytic-like effects of Cinnamomum cassia in mice. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 87, p. 164-170, 2007.

ZICK, S. M.; WRIGHT, B. D.; SEN, A.; ARNETT, T. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebocontrolled pilot study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 11, n. 78, 2011.

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE PLANTAS MEDICINAIS COMO AGENTES INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE

Patrícia e Silva Alves

Universidade Federal Do Piauí, Departamento de Química, UFPI, Teresina, Piauí.

Juliana de Sousa Figuerêdo

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, UFPI, Teresina, Piauí.

Felipe Pereira da Silva Santos

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, UFPI, Teresina, Piauí.

Nerilson Marques Lima

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora, Minas Gerais.

Teresinha de Jesus Aguiar dos Santos Andrade

Instituto Federal do Maranhão, Departamento de Química, IFMA, Presidente Dutra, Maranhão

Christiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, UFPI, Teresina, Piauí

INTRODUÇÃO

Os compostos naturais de origem vegetal desempenham um papel importante na saúde, pois apresentam diversas moléculas bioativas com numerosas propriedades biológicas (ORY *et al.*, 2019). Essas micromoléculas presentes nas plantas medicinais, também chamadas de metabolitos secundários, são classificadas em polifenóis, alcaloides e terpenos (GULYAIM *et al.*, 2020). Além disso, essas moléculas possuem estruturas químicas complexas que lhes conferem diversas ações farmacológicas e propriedades pleiotrópicas (RIBEIRO *et al.*, 2018; DHAKAD *et al.*, 2018).

Numerosas espécies de plantas vêm sendo estudadas ao longo dos anos para diversas bioatividades, tais como: anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitária, antioxidante, antitumoral, cardiovascular e anticolinesterásica (tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas) (GIADA, 2013; ROCKENBACH *et al.*, 2011). Diante disso, produtos naturais fitoquímicos são promissores agentes terapêuticos para doenças neurodegenerativas devido as suas diversas atividades biológicas e efeitos colaterais mínimos (RASOOL *et al.*, 2014).

As plantas têm sido usadas na medicina desde o início da civilização humana, podendo ser utilizadas na prevenção e tratamento de doenças (MARQUES *et al.*, 2013).

Na Doença de Alzheimer (DA), as plantas são uma importante alternativa na busca de novos medicamentos para tratamento, principalmente na hipótese colinérgica (DINDA, 2019). Atualmente, as estratégias terapêuticas usadas na DA buscam retardar a evolução da doença, aliviar os sintomas e alterações comportamentais, além de melhorar a cognição do paciente. Nessa condição, a maioria dos medicamentos utilizados são baseados na “Hipótese Colinérgica”, os quais amenizam o déficit colinérgico por meio da inibição parcial da enzima AChE, melhorando os sintomas temporariamente (CARREIRAS *et al.*, 2013; SHI; WANG; QIAO, 2013).

A inibição da AChE por inibidores específicos é um alvo terapêutico para gerenciar distúrbios como miastenia gravis, glaucoma, demência por corpos de Lewy e DA (KHAN *et al.*, 2007a; NAIR; HUNTER, 2004). Clinicamente, inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) são usados para o tratamento desses distúrbios, que aumentam funções colinérgicas, elevando a quantidade de ACh nas sinapses colinérgicas (ZACKS; BLUMBERG, 1961). Dessa forma, os inibidores enzimáticos são de grande importância em diversas áreas do manejo de doenças para melhorar a transmissão colinérgica central (KHAN *et al.*, 2007b; KHAN *et al.*, 2014; WSZELAKI *et al.*, 2010). Assim como diversas outras doenças neurodegenerativas, essa patologia está diretamente relacionada com o estresse oxidativo. Portanto, os potenciais antioxidantes de vários extratos vegetais podem ser úteis na sua neuroproteção (LEE *et al.*, 2011).

Nesse contexto, este trabalho será direcionado a uma revisão da atividade da enzima acetilcolinesterase, uma enzima hidrolítica de ésteres de colina, que é responsável pela finalização da transmissão dos impulsos nervosos e encontra-se relacionada a problemas neurodegenerativos (ARAÚJO *et al.*, 2016; BAYINDIR *et al.*, 2019). A acetilcolina (ACh) é um importante neurotransmissor colinérgico responsável pelas sinapses nervosas e na presença da enzima AChE é hidrolizada (degradada) em acetato e colina, o que proporciona redução de suas taxas (HUA *et al.*, 2015; ZARRAD *et al.*, 2015; DVIR *et al.*, 2010). Por meio desse mecanismo, muitos potenciais inibidores da enzima AChE são avaliados visando reduzir os efeitos fisiopatológicos das doenças neurodegenerativas relacionadas a essa molécula.

Logo, para o desenvolvimento de medicamentos para a DA com poucos ou nenhum efeito colateral clínico grave é necessária a busca por novos inibidores de AChE, pois o número de medicamentos a serem usados na DA ainda é limitado. Em vista disso, destaca-se a necessidade de buscar por novos compostos bioativos com propriedades anticolinesterásicas e ação antioxidante, cujos estudos poderão ser promissores para o desenvolvimento de novos medicamentos contra doenças neurodegenerativas.

METODOLOGIA

Nesta pesquisa, foi realizada uma revisão sistemática qualitativa da literatura em bancos de dados baseados na Web, incluindo *Google Scholar*, *Scopus*, *ScienceDirect* e *Web of Science*, visando estudos que se referem à ação terapêutica de inibidores da AChE a partir de fontes naturais sobre a DA. Os descritores da pesquisa utilizados foram “plantas inibidores de acetilcolinesterase”, “fitoconstituintes com atividade inibitória de AChE”, “plantas medicinais no tratamento de doenças”, bem como seus correspondentes em língua inglesa.

A DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica, associada à demência, caracterizada pela perda progressiva de habilidades cognitivas, comprometimento de memória, linguagens, além de anormalidades comportamentais graves e função executiva diminuída (LUO *et al.*, 2020). Também é definida por uma patogênese molecular complexa (incluindo agregação e dobramento de proteínas, estresse oxidativo, processos neuroinflamatórios e anormalidades mitocondriais, o que impede o desenvolvimento de abordagens terapêuticas (GOEDERT e SPILLANTINI, 2006; HEPPNER *et al.*, 2004).

Segundo os estudos de Ferreira e Lapa (2018), e Yamali *et al.* (2020), observou-se um aumento na quantidade de pessoas idosas que vivem com essa doença em todo o mundo, cuja enfermidade é diagnosticada, de acordo com Karakaya *et al.* (2019), pela deficiência de acetilcolina no cérebro de pacientes.

O desenvolvimento e a origem dessa doença, bem como os mecanismos que a provocam ainda não estão completamente elucidados, entretanto, existem várias hipóteses sobre patogênese da DA, como a hipótese de proteína β -amiloide ($A\beta$), proteína tau e inflamação crônica (ALLAIN *et al.*, 2003; MELDOLESI, 2017). No entanto, os inibidores da colinesterase são a única classe de compostos até o momento que têm se mostrado, efetivamente, eficazes no tratamento dos sintomas cognitivos e funcionais da DA (WEINSTOCK, 1999).

Apesar de não existir tratamento eficaz para essa doença, vários fármacos (Figura 01) são utilizados para amenizar os sintomas, tais como a rivastigmina (Exelon®), a galantamina (Razadyne®), o donepezil (Aricept®), a memantina (Ebixa®), dentre outros (HABTEMARIAM, 2019; KHAW *et al.*, 2014). Sabe-se que esses medicamentos induzem vários efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais, náusea, perda de peso e fraqueza muscular (VIJAYAKUMAR *et al.*, 2018). Vale ressaltar que os diferentes tipos de medicamentos são baseados em estratégias diferentes, incluindo agregação de $A\beta$

medicamentos inibidores, anti-tau, anti-inflamatórios e colinérgicos (hipótese que foi aplicada com sucesso na clínica com o desenvolvimento de inibidores da AChE) (SERAFINI *et al.*, 2017). Entre eles, aqueles que visam as hipóteses A β e tau têm sido investigados extensivamente devido as suas propriedades de hiperfosforilação. As hipóteses A β e tau, uma vez iniciadas, atuam como um gatilho para essa hiperfosforilação, propiciando a progressão da patologia mesmo quando os níveis de A β e tau são significativamente reduzidos (PAN *et al.*, 2019; SMALI e DUFF, 2008).

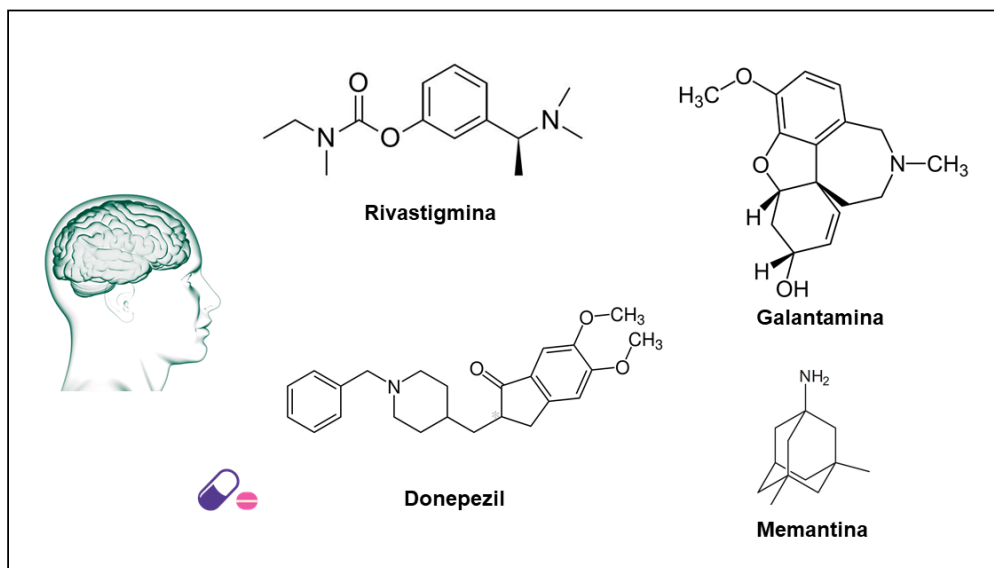


Figura 01: Estruturas químicas de alguns fármacos usados para a Doença de Alzheimer.

Fonte:

Os medicamentos utilizados na terapia da DA também podem aumentar a disponibilidade de acetilcolina por inibição da AChE e, assim, potencializar a neurotransmissão colinérgica. No entanto, ainda que esses medicamentos já estejam disponíveis na prática clínica, para o tratamento da doença, os números deles ainda são limitados (XU *et al.*, 2017; NG *et al.*, 2015).

Dessa forma, devido às limitações terapêuticas e efeitos adversos dos medicamentos utilizados no tratamento da DA, a descoberta de compostos naturais constitui uma fonte rica e promissora para novas drogas eficazes, uma vez que existem estudos que atestam o uso de plantas medicinais para melhorar a memória e aliviar outros problemas associados à DA (VIJAYAKUMAR *et al.*, 2018). Pesquisas relatam que produtos naturais e seus derivados são

conhecidos por terem atividades biológicas eficientes contra inúmeras doenças, incluindo Distúrbios do Sistema Nervoso Central (KUMAR; KHANUM, 2012; RASHED *et al.*, 2013). Sendo assim, compostos naturais de origem vegetal poderão ser considerados agentes terapêuticos promissores na descoberta de medicamentos que atuem positivamente na inibição da AChE (ABBAS-MOHAMMADI *et al.*, 2018).

MECANISMO DE INIBIÇÃO DA ACHE

Ainda não existe cura para a DA, porém fármacos inibidores da AChE têm sido usados como tratamento eficaz em diminuir os sintomas desta doença. As ligações que os anticolinesterásicos estabelecem com a AChE podem ser classificadas em reversíveis, tais como a galantamina, pseudoirreversíveis como a rivastigmina, e irreversíveis, assim como o metrifonato (WU *et al.*, 2020; BARREIRA FILHO; BARREIRA, 2017; DEMARIN *et al.*, 2011).

A reação de hidrólise da acetilcolina, catalisada pela enzima AChE (Figura 02) ocorre de forma natural no ser humano, cuja reação consiste em converter a acetilcolina nos produtos ácido acético e colina, por meio da hidrólise pela AChE (XU *et al.*, 2019; IBRAHIM *et al.*, 2009). A alta degradação de neurotransmissores, como a acetilcolina, em portadores da DA tem como consequência problemas de memória, comportamento e locomoção no indivíduo doente (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2019).

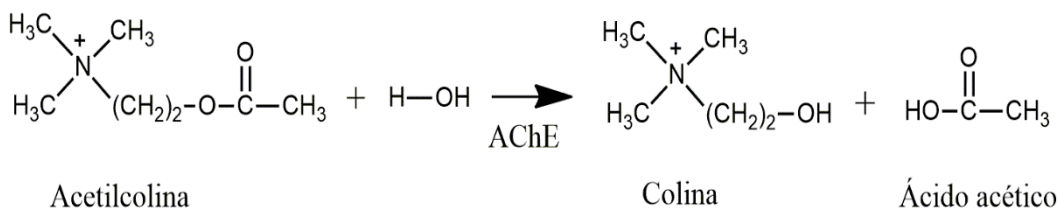


Figura 02: Reação de hidrólise da acetilcolina.

Fonte: adaptação de SANTOS *et al.* (2007).

No mecanismo de hidrólise da acetilcolina catalisada pela AChE (Figura 03) ocorrem a hidrólise ácida e básica de éster paralelamente à catálise enzimática. Na reação, o nitrogênio quaternário do substrato acetilcolina (I) liga-se ao sítio aniônico da enzima, formando o estado de transição (II), que é instável e, portanto, é convertido rapidamente em colina e AChE acetilada (III); dessa forma, a enzima não pode se ligar a outra molécula de acetilcolina. A enzima AChE acetilada sofre uma reação de hidrólise formando a AChE ativa e o ácido acético. A última etapa do mecanismo é fundamental para descoberta de

circunstâncias inflamatórias e doenças de estresse oxidativo. Ajayi e colaboradores (2019) indicam que alguns metabólitos secundários, como os alcaloides e flavanoides, presentes nessa espécie, possuem a capacidade de reduzir a oxidação causada nas células (JEGEDE *et al.*, 2011).

Pesquisas posteriores realizadas por Ajayi e colaboradores (2019), visando a descoberta de novos inibidores naturais da enzima AChE a partir de fitopreparações da espécie *Anthocleista vogelii* (Planch), mostraram que as frações do extrato bruto mais ativas, a fração *n*-butanol e EtOAc com IC₅₀ (µg/mL) de 564,58 e 727,63, respectivamente, podem ser investigadas para a triagem de seus componentes bioativos para essa atividade.

Em 2012, Ghouila e colaboradores (2012) mencionaram que as substâncias mais evidentes na espécie *Acácia cyanophylla* são os flavonoides, tais como a quercetina e o kaempferol, os quais possuem atividade inibitória contra AChE (ORHAN *et al.*, 2007; KHAN *et al.*, 2018). A busca por inibidores de acetilcolinesterase também foi realizada por Ghribia *et al.* (2014), que propuseram investigar o potencial inibitório (IC₅₀) frente a AChE da espécie *Acácia cyanophylla* por meio do ensaio de microplacas. A partir disso, o extrato bruto da mistura metanol/água (7:3), depois fracionado em frações de diclorometano, acetato de etila e butanol, apresentaram os seguintes valores de IC₅₀ 20,01 µg/ mL, 27,12 µg /mL e 16,03 µg/ mL, respectivamente.

No tocante à triagem de extratos e micromoléculas de origem vegetal com ação inibitória da enzima AChE, os resultados da literatura indicam muitos candidatos promissores no desenvolvimento de novas terapias contra a DA.

Óleos essenciais

Os óleos essenciais possuem um largo espectro de efeitos farmacológicos, como carminativos, antipatogênicos, espasmolíticos, antiproliferativos, hepatoprotetores, dentre outros (LOŽIENĚ *et al.*, 2018). Inúmeros óleos essenciais e seus constituintes foram pesquisados por seus efeitos sobre AChE e BuChE, e indicaram forte atividade inibitória. Óleos essenciais das famílias Apiaceae e Lamiaceae foram caracterizadas por altos conteúdos fenólicos, os quais exibiram eficácia no Sistema Nervoso Central. Por exemplo, os óleos essenciais de *Zosima absinthifolia* (Apiaceae) e *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) mostraram atividade anticolinesterase significativa (LOŽIENĚ *et al.*, 2018; KARAKAYA *et al.*, 2019; PULOK *et al.*, 2007).

Sobre a utilização dos óleos essenciais, eles têm sido utilizados como agentes terapêuticos desde a Antiguidade, e alguns deles foram cientificamente certificados por possuírem propriedades farmacológicas, como efeitos antitumorais, anti-inflamatórios, citotóxicos, antivirais, antifúngicos e antibacterianos. Um exemplo decorrente disso está nas plantas, em que o α -pineno (constituente do óleo essencial da planta *Salvia lavandulaefolia*)

possui algumas atividades biológicas, como potencial anticolinesterase, antifúngico, além de ser um inseticida natural, utilizado há séculos para produzir sabores e fragrâncias (SILVA *et al.*, 2012; SAVELEV *et al.*, 2003).

Outros estudos foram descritos por Aazza e colaboradores (2011), que reportaram potenciais inibidores da acetilcolinesterase a partir de óleos essenciais de *Citrus aurantium* L., *Cupressus sempervirens* L., *Eucalyptus globulus* Labill., *Foeniculum vulgare* e *Thymus vulgaris*. Pesquisas realizadas por Politeo *et al.* (2011) também revelaram alta atividade de inibição da acetilcolinesterase do óleo essencial de *Pinus nigra* Arnold ssp. *dalmatica* (Vis.), documentado como α -pineno, β -pineno, d-germacreno e β -cariofileno, como compostos bioativos predominantes.

Fitoconstituintes

A busca por inibidores de AChE derivados de plantas medicinais surge como importante alternativa para o tratamento da DA e outras formas de demência, como corpos de Lewy, demência vascular e Síndrome de Down (CASSIANO *et al.*, 2019; BHADRA *et al.*, 2015). As moléculas bioativas fitoquímicas pertencentes às classes dos alcaloides, terpenos, cumarinas, flavonoides, lactonas, estilbenos, lignanas, compostos de enxofre, proteínas, policíclicos, quinoide, benzoxazinona, carotenoide e alicíclico foram identificadas como promissores inibidores da AChE (MURRAY *et al.*, 2013; BHADRA *et al.*, 2015).

Dentre elas, destacam-se os alcaloides como uma das classes de inibidores utilizados para o tratamento da DA (NG *et al.*, 2015; CASSIANO, *et al.*, 2019). Por exemplo, a Galantamina, que é um dos alcaloides mais promissores e eficazes para o tratamento dos sintomas nos estágios leve e moderando da DA, atuando como inibidor da enzima colinesterase, demonstrando benefícios na manutenção da função cognitiva (SCOTT *et al.*, 2000; CORTES, *et al.*, 2015; KA, *et al.*, 2020). Contudo, pode-se ter implicações vagotônicas, causando bradicardia ou arritmias em pacientes com ou sem histórico de doença cardíaca (ISIK *et al.*, 2010). Outros exemplos marcantes são o donepezil e a rivastigmina, que são usados no tratamento da doença (SAITO *et al.*, 2019).

Entre os diversos tipos de alcaloides, destacam-se os derivados de indol (como fisostigmina e compostos relacionados), isoquinolina e derivados relacionados (como galantamina e alcaloides do tipo licorina), alcaloides esteroides e terpenoides, entre outros. As famílias de plantas consideradas fontes desses metabólitos são as Amaryllidaceae, Buxaceae, Apocynaceae, Papaveraceae, Lycopodiaceae e Leguminosae. Essa diversidade química, encontrada como fontes naturais, tem sido estudada, frequentemente, com o objetivo de encontrar novos inibidores bioativos para o desenvolvimento de medicamentos com potencial ação sobre a AChE (LOIZZO *et al.*, 2008).

O estudo fitoquímico dos extratos e frações da planta *Anacyclus pyrethrum*

revelou que a fração hexânica apresentou fitoconstituintes como esteróis, taninos, fenóis e terpenos, enquanto a fração clorofórmio revelou a presença de alcaloides, taninos e terpenos. O extrato etanólico apresentou os fitoconstituintes alcaloides, carboidratos, taninos, fenóis simples, flavonoides, glicosídeo e saponinas, e sua triagem farmacológica mostrou importante resposta para a atividade inibitória da AChE (SUJITH *et al.*, 2012).

As cumarinas são os principais componentes encontrados na espécie *Toddalia asiatica* L, as quais têm sido investigadas por vários efeitos farmacológicos, como atividades anti-AChE (BASILE *et al.*, 2009; ABU-AISHEH *et al.*, 2019). Entre elas, destacam-se aquelas extraídas das raízes, que incluem fleopterina, isoimpinelina, toddalolactona, toddaculín, toddacoumaquinona, toddalenona, toddanone, artanina e fraxinol (TAKOMTHONG *et al.*, 2020). De acordo com os dados da literatura, o fraxinol (Figura 04), composto que possui um grupo hidroxila na posição 6 do anel da cumarina, mostrou a maior potência inibitória em relação à AChE, sendo mais potente que toddanone, toddaculina e toddalolactona, que possuem cadeia alquila longa, cuja extensão da cadeia pode diminuir a distribuição eletrostática no anel da cumarina e gerar o impedimento estérico que diminui a afinidade de ligação entre cumarina e AChE, resultando em atividade inibitória reduzida (JANNAT *et al.*, 2016).

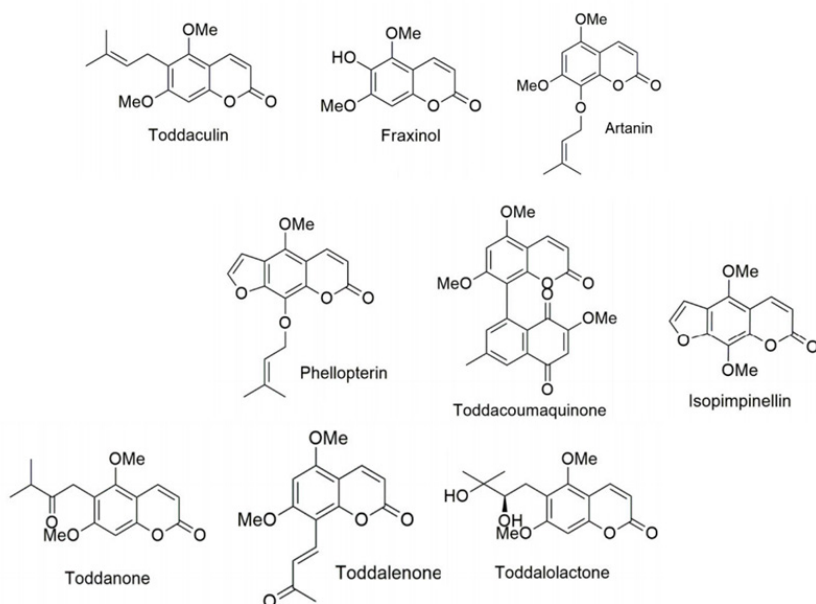


Figura 04. Estruturas de derivados de cumarina extraídos de *Toddalia asiatica* L.

Fonte:

CONCLUSÃO

O estudo de revisão apontou que fitoconstituintes como flavonoides (quercetina e o kaempferol), alcaloides, derivados de indol (fisostigmina e compostos relacionados), isoquinolina e derivados relacionados (galantamina e alcaloides do tipo licorina), alcaloides esteroides e terpenoides, além de cumarinas (fraxinol, toddanone, toddaculina e toddalolactona) se destacam como fontes de potenciais inibidores da enzima acetilcolinesterase, sendo os alcaloides um dos inibidores mais potentes. Apesar de promissoras candidatas ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da DA, outros estudos adicionais devem ser realizados para uma investigação mais detalhada dos mecanismos de ação e suas potencialidades terapêuticas, visando o desenvolvimento de novos medicamentos inibidores da AChE com menores efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- AAZZA, S.; LYOUSSI, B.; MIGUEL, M. G. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. **Molecules**, v. 16, n. 9, p. 7672-7690, 2011.
- ABBAS-MOHAMMADI, M. *et al.* Acetylcholinesterase-inhibitory activity of Iranian plants: Combined HPLC/bioassay-guided fractionation, molecular networking and docking strategies for the dereplication of active compounds. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 158, p. 471-479, 2018.
- ABU-AISHEH, M. N. *et al.* Coumarin derivatives as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors: An in vitro, molecular docking, and molecular dynamics simulations study. *Heliyon*, v. 5, n. 4, p. e01552, 2019.
- AJAYI, O. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitor from *Anthocleista vogelii* leaf extracts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 231, p. 503-506, 2019.
- ALLAIN, H. *et al.* Alzheimer's disease: the pharmacological pathway. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 17, n. 4, p. 419-428, 2003.
- ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. D. A.; GONSALVES, A. Acetilcolinesterase-AChE: uma enzima de interesse farmacológico. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818-1834, 2016.
- ATEUFACK, G. *et al.* Spasmogenic activity of the aqueous and methanol extracts of the stem bark of *Anthocleista vogelii* planch (Loganiaceae) in rats. **Pharmacologyonline**, v. 1, p. 86-101, 2010.
- BARREIRA FILHO, R. P.; BARREIRA, I. V. B. P. **Doença de Alzheimer: diagnóstico e perspectivas**. 1 ed. Rio de Janeiro: Gramma, 2017.
- BASILE, A. *et al.* Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). **Molecules**, v. 14, n. 3, p. 939-952, 2009.

- BAYINDIR, S. *et al.* The green synthesis and molecular docking of novel N-substituted rhodanines as effective inhibitors for carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes. **Bioorganic chemistry**, v. 90, p. 103096, 2019.
- BENAMAR, H. *et al.* Screening of Algerian Medicinal Plants for Acetylcholinesterase Inhibitory Activity. **Journal Of Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2010.
- BHADRA, S. *et al.* Evaluation of bioactive compounds as acetylcholinesterase inhibitors from medicinal plants. In: (Ed.). **Evidence-Based Validation of Herbal Medicine**: Elsevier, p. 273-306, 2015.
- CARREIRAS, M. *et al.* The Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease for Developing Potential Therapeutics. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 15, p.1745-1770, 2013.
- CASSIANO, D. S. A. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitory activities and bioguided fractionation of the *Ocotea percoriacea* extracts: HPLC-DAD-MS/MS characterization and molecular modeling of their alkaloids in the active fraction. **Computational biology and chemistry**, v. 83, p. 107129, 2019.
- CORTES, N. *et al.* Alkaloid metabolite profiles by GC/MS and acetylcholinesterase inhibitory activities with binding-mode predictions of five Amaryllidaceae plants. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 102, p. 222-228, 2015.
- FERREIRA, A. F. V. S; LAPA, T. A. S. C. Anestesia e doença de Alzheimer—Percepções atuais. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 68, n. 2, p. 174-182, 2018.
- DALZIEL, J. M. The useful plants of west tropical Africa. *The useful plants of West Tropical Africa*, p. 461, 1937.
- DEMARIN, V.; ZAVOREO, I.; KES, V. B.; SIMUNDIC, A. M. Biomarkers in Alzheimer's disease. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 49, p. 773, 2011.
- DHAKAD, A. K. *et al.* Biological, medicinal and toxicological significance of Eucalyptus leaf essential oil: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 3, p. 833-848, 2018. ISSN 0022-5142.
- DINDA, B. *et al.* Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a review. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 169, p. 185-199, 2019.
- DVIR, H. *et al.* Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. **Chemico-biological interactions**, v. 187, n. 1-3, p. 10-22, 2010.
- FEITOSA, C. M. *et al.* Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants, **Brazilian Journal of Biology**, v.71, p. 783-789, 2011.
- GARCÍA-GARCÍA, J. D. *et al.* Three (–)-cytisine derivatives and 1-hydroxyquinopimaric acid as acetylcholinesterase inhibitors. **Toxicology reports**, v. 6, p. 862-868, 2019.
- GHOUILA, H. *et al.* Extraction, identification and dyeing studies of Isosalipurposide, a natural chalcone dye from *Acacia cyanophylla* flowers on wool. **Industrial Crops and Products**, v. 35, n. 1, p. 31-36, 2012.

GHRIBIA, L. *et al.* Antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of extracts and secondary metabolites from *Acacia cyanophylla*. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 4, p. S417-S423, 2014.

GIADA, M. Food phenolic compounds: main classes, sources and their antioxidant power. Oxidative stress and chronic degenerative diseases—A role for antioxidants. **InTech**, p. 87-112, 2013.

GOEDERT, M.; SPILLANTINI, M. G. A century of Alzheimer's disease. **Science**, v. 314, n. 5800, p. 777-781, 2006.

GULYAIM, S. N.; PAWEŁ, P. P.; BOGUSŁAW, B. Multi-instrumental approach to unravel molecular mechanisms of natural bioactive compounds: case studies for flavonoids. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, p. 115865, 2020.

HABTEMARIAM, S. Natural products in Alzheimer's disease therapy: would old therapeutic approaches fix the broken promise of modern medicines? **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1519, 2019.

HEPPNER, F. L.; GANDY, S.; MCLAURIN, J. Current concepts and future prospects for Alzheimer disease vaccines. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2004.

HUA, B.; ZHOU, J.; YU, G. Hydrophobic interactions in the pillar [5] arene-based host-guest complexation and their application in the inhibition of acetylcholine hydrolysis. **Tetrahedron letters**, v. 56, n. 8, p. 986-989, 2015.

IBRAHIM, F. *et al.* Magnesium effect on the acetylcholinesterase inhibition mechanism: a molecular chromatographic approach. **Talanta**, v. 79, n. 3, p. 804-809, 2009.

ISIK, A. T. *et al.* Evaluation of the effects of galantamine on cardiac function in elderly patients with Alzheimer's disease. **The American journal of geriatric pharmacotherapy**, v. 8, n. 5, p. 454-459, 2010.

JANNAT, S. *et al.* Anti-Alzheimer's disease potential of coumarins from *Angelica decursiva* and *Artemisia capillaris* and structure-activity analysis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, p. 103-111, 2016.

JEGEDE, I. A. *et al.* Phytochemical and pharmacognostic studies of the leaf and stem-bark of *Anthocleista vogelii* (Planch). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 26, p. 6136-6139, 2011.

KA, S. *et al.* Gigantelline, gigantellinine and giganocrinine, cherylline- and crinine-type alkaloids isolated from *Crinum jagus* with anti-acetylcholinesterase activity. **Phytochemistry**, p. 112390, 2020.

KARAKAYA, S. *et al.* Molecular docking studies of coumarins isolated from extracts and essential oils of *Zosima absinthifolia* Link as potential inhibitors for Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 722, 2019.

KARAKAYA, S. *et al.* Screening of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from extracts and essential oils of *Anthriscus nemorosa* (M.Bieb.) Spreng. (Apiaceae). **South African Journal of Botany**, v. 125, p. 261-269, 2019.

KHAN, H.; ALI KHAN, M.; HUSSAN, I. Enzyme inhibition activities of the extracts from rhizomes of *Gloriosa superba* Linn (Colchicaceae). **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 22, n. 6, p. 722-725, 2007 (b).

KHAN, H. *et al.* Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: current therapeutic standing and future prospects. Current therapeutic standing and future prospects. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 101, p. 860-870, 2018.

KHAN, H. *et al.* Lipoxygenase and Urease Inhibition of Extracts of *Polygonatum verticillatum* Rhizome: Augmented by its Isolated Compound, Santonin. **Journal of the Chemical Society of Pakistan**, v. 36, n. 5, 2014.

KUMAR, G. P.; KHANUM, F. Neuroprotective potential of phytochemicals. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 12, p. 81, 2012.

KHAW, K. *et al.* Prenylated xanthenes from mangosteen as promising cholinesterase inhibitors and their molecular docking studies. **Phytomedicine**, v. 21, n. 11, p. 1303-1309, 2014.

LATTIN, D. L. Cholinergic agonists, acetylcholinesterase inhibitors, and cholinergic antagonists. **Principles of Medicinal Chemistry**, p. 321-344, 1995.

LEE, S.-H. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant properties of *Rhododendron yedoense* var. *Poukhanense* bark. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, p. 248-254, 2011.

LOIZZO, M. R. *et al.* Natural products and their derivatives as cholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative disorders: an update. **Current medicinal chemistry**, v. 15, n. 12, p. 1209-1228, 2008.

LOŽIENĚ, K. *et al.* Influence of plant origin natural α -pinene with different enantiomeric composition on bacteria, yeasts and fungi. **Fitoterapia**, v. 127, p. 20-24, 2018.

LUO, L. *et al.* Design, synthesis and evaluation of phthalide alkyl tertiary amine derivatives as promising acetylcholinesterase inhibitors with high potency and selectivity against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, p. 115400, 2020.

MARQUES, T. H. C. *et al.* Atividade anticolinesterásica e perfil químico de uma fração cromatográfica ativa do extrato etanólico das flores *Bellis perennis* L. (Asteraceae). **Química Nova**, v. 36, n. 4, p. 549-553, 2013.

MELDOLESI, J. Neurotrophin receptors in the pathogenesis, diagnosis and therapy of neurodegenerative diseases. **Pharmacological research**, v. 121, p. 129-137, 2017.

MURRAY, A. P. *et al.* Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy. **Current Neuropharmacology**, v. 11, n. 4, p. 388-413, 2013.

NAIR, V. P.; HUNTER, J. M. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 4, n. 5, p. 164-168, 2004.

NINGTHOUJAM, S. S. *et al.* Challenges in developing medicinal plant databases for sharing ethnopharmacological knowledge. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 1, p. 9-32, 2012.

NG, Y. P.; OR, T. C. T.; IP, N. Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. **Neurochemistry international**, v. 89, p. 260-270, 2015.

ORHAN, I. *et al.* Screening of various phenolic acids and flavonoid derivatives for their anticholinesterase potential. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, n. 11-12, p. 829-832, 2007.

ORY, L. *et al.* Targeting bioactive compounds in natural extracts-Development of a comprehensive workflow combining chemical and biological data. **Analytica chimica acta**, v. 1070, p. 29-42, 2019.

PAN, H. *et al.* Linarin improves the dyskinesia recovery in Alzheimer's disease zebrafish by inhibiting the acetylcholinesterase activity. **Life sciences**, v. 222, p. 112-116, 2019.

POLITEO, O. *et al.* Chemical composition and evaluation of acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of essential oil from Dalmatian endemic species *Pinus nigra* Arnold ssp. *dalmatica* (Vis.) Franco. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 30, p. 6590-6596, 2011.

PULOK, K. M., Venkatesan, K., Mainak, M., Peter, J.H. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. **Phytomedicine**, v. 14, p. 289-300, 2007.

RASHED, K. *et al.* Evaluation of acetylcholinesterase inhibition by *Alnus rugosa* L. stems methanol extract and phytochemical content. **International Journal of Biomedical and Advance Research**, v. 4, p. 366, 2013.

RASOOL, M. *et al.* Recent updates in the treatment of neurodegenerative disorders using natural compounds. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 2014.

RIBEIRO, V. P. *et al.* Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: A review. **Pharmaceutical biology**, v. 56, n. 1, p. 253-268, 2018.

ROCKENBACH, I. I. *et al.* Phenolic compounds content and antioxidant activity in pomace from selected red grapes (*Vitis vinifera* L. and *Vitis labrusca* L.) widely produced in Brazil. **Food Chemistry**, v. 127, n. 1, p. 174-179, 2011.

SAITO, T. *et al.* Early administration of galantamine from preplaque phase suppresses oxidative stress and improves cognitive behavior in APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. **Free Radical Biology And Medicine** v. 145, p. 20-32, 2019.

SANTOS, V. M. R. *et al.* Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007.

SAVELEV, S. *et al.* Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 75, n. 3, p. 661-668, 2003.

SCOTT, L. J. *et al.* **Drugs**, v. 60, n. 5, p. 1095-1122, 2000. Springer Science and Business Media LLC.

SERAFINI, M. M. *et al.* Curcumin in Alzheimer's disease: Can we think to new strategies and perspectives for this molecule? **Pharmacological research**, v. 124, p. 146-155, 2017.

SHI, S.; WANG, Z.; QIAO, Z.. The Multifunctional Anti-inflammatory Drugs Used in the Therapy of Alzheimer's Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 20, p.2583-2588, 2013.

SILVA, A. C. R. D. *et al.* Biological activities of α -pinene and β -pinene enantiomers. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 6305-6316, 2012.

SMALL, S. A.; DUFF, K. Linking A β and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. **Neuron**, v. 60, n. 4, p. 534-542, 2008.

SUJITH, K.; RONALD, D. C.; SUBA, V. Inhibitory effect of Anacycluspyrethrum extract on acetylcholinesterase enzyme by in vitro methods. **Pharmacognosy Journal**, v. 4, n. 33, p. 31-34, 2012.

TAKOMTHONG, P. *et al.* Structure–Activity Analysis and Molecular Docking Studies of Coumarins from Toddalia asiatica as Multifunctional Agents for Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 8, n. 5, p. 107, 2020.

VIJAYAKUMAR, S. *et al.* Novel ligand-based docking; molecular dynamic simulations; and absorption, distribution, metabolism, and excretion approach to analyzing potential acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 8, n. 6, p. 413-420, 2018.

WEINSTOCK, M. Selectivity of cholinesterase inhibition. **CNS drugs**, v. 12, n. 4, p. 307-323, 1999.

WSZELAKI, N.; KUCIUN, A.; KISS, A. Screening of traditional European herbal medicines for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity. **Acta Pharmaceutica**, v. 60, n. 1, p. 119-128, 2010.

WU, J. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel carbamates as potential inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 115324, 2020.

XU, J. *et al.* Development of a multivalent acetylcholinesterase inhibitor via dynamic combinatorial chemistry. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2019.

XU, P. *et al.* Protective effects of linalool against amyloid beta-induced cognitive deficits and damages in mice. **Life sciences**, v. 174, p. 21-27, 2017.

YAMALI, C. *et al.* Synthesis, structure elucidation, and in vitro pharmacological evaluation of novel polyfluoro substituted pyrazoline type sulfonamides as multi-target agents for inhibition of acetylcholinesterase and carbonic anhydrase I and II enzymes. **Bioorganic chemistry**, v. 96, p. 103627, 2020.

ZACKS, S.; BLUMBERG, J. The histochemical localization of acetylcholinesterase in the fine structure of neuromuscular junctions of mouse and human intercostal muscle. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 9, n. 3, p. 317-324, 1961.

ZARRAD, K. *et al.* Chemical composition, fumigant and anti-acetylcholinesterase activity of the Tunisian Citrus aurantium L. essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 121-127, 2015.

ESTUDO DA TOXICIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, Piauí.

George Layson da Silva Oliveira

Instituto Federal do Mato Grosso, IFMT, Guarantã do Norte, Mato Grosso.

Lina Clara Gayoso e Almendra Ibiapina Moreno

Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, São Luís, Maranhão.

José Carlos Correia Lima da Silva Filho

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará I Campus Acopiara.

Solranny Carla Cavalcante Costa e Silva

Universidade Estadual do Piauí, UESPI, São Raimundo Nonato, Piauí.

INTRODUÇÃO

Há milhares de anos o homem vem usando as plantas medicinais no tratamento de várias enfermidades. Os relatos são os mais diversos e se iniciam por volta de 3.000 a.C., com a aplicação da flora com finalidades terapêuticas descritas no livro *Pen Ts'ao*, do chinês Shen Nung, passando pelas 600 plantas medicinais apresentadas pelo botânico grego Pedanios Dioscorides, em 78 d.C., até chegar ao isolamento da morfina da *Papaver somniferum*, em 1803, pelo farmacêutico Friedrich W. A. Sertürner, fato que marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Produtos de origem natural derivados de plantas medicinais são usados pela população de múltiplas maneiras. No uso tradicional, várias partes da planta como as folhas, flores, cascas do caule e raízes são preparadas das mais diversas formas (como, por exemplo, infusão, decocção, xarope, suco, pó para o tratamento de feridas) e aplicadas na terapia de numerosas moléstias, tais como disfunções gastrointestinais (gastrite, cólica, diarreia), problemas respiratórios (asma, bronquite), diabetes, hipertensão, quadros inflamatórios, entre outros (SOUSA *et al.*, 2021). Dessa forma, a medicina popular serviu como base para o início da pesquisa e desenvolvimento de vários medicamentos fitoterápicos.

Na atualidade, a química farmacêutica possibilita que um fármaco seja produzido de três formas: (1) síntese pura, quando os fármacos podem ser inspirados em produtos naturais ou planejados de acordo com a interação que deverão apresentar com seus

receptores; (2) extração de um produto natural; (3) semissíntese, quando um fármaco é extraído de um produto natural e passa por modificações que irão melhorá-lo, como a inclusão de grupamentos ativos (farmacóforos) ou retirada de grupamentos tóxicos (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Apesar do surgimento de rotas sintéticas na produção de medicamentos, a importância dos produtos naturais fica clara quando observamos que mais de um terço (39,1%) de todos os medicamentos aprovados pela agência reguladora norte-americana (Food and Drug Administration - FDA), bem como 48,6% de todos os fármacos contra o câncer registrados da década de 1940 até hoje são produtos naturais ou derivados (BOY *et al.*, 2018).

Baseado no exposto, podemos afirmar que os produtos naturais derivados de plantas medicinais constituem uma alternativa viável para o tratamento de muitas patologias, uma vez que os fitoterápicos são tão eficazes quanto medicamentos produzidos por síntese química (KLEIN *et al.*, 2009). Todavia, há a necessidade de cautela na pesquisa de novos produtos, bem como na utilização dos mesmos, uma vez que, apesar de os medicamentos de origem vegetal venderem uma imagem de segurança, alguns compostos com atividades de interesse apresentam toxicidade em determinadas doses ou mostram teratogenicidade (SANTOS *et al.*, 2018). Isso posto, neste capítulo abordaremos toxicidade dos produtos naturais derivados de plantas medicinais, com enfoque nos testes *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos para comprovar a segurança dos gêneros produzidos.

TOXICIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS

O uso de plantas medicinais nas suas diversas formas de preparo (chás, garrafadas ou mesmo medicamentos fitoterápicos) fazem parte da medicina popular, constituindo um conjunto de saberes internalizados na população de maneira geral, sendo utilizados para tratar várias enfermidades, como única forma de terapia ou em associação ao tratamento convencional. Contudo, pesquisas realizadas em Unidades Básicas de Saúde (UBS) verificaram que os pacientes que utilizavam as plantas medicinais com fins terapêuticos muitas vezes desconheciam a existência de possíveis efeitos tóxicos, além de não entenderem a sua ação terapêutica, quando cada planta ou produto é indicado e contraindicado e as formas corretas de preparo (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012).

Esses estudos mostraram que existe uma falsa crença de que produtos derivados de plantas medicinais não são prejudiciais à saúde e isso é extremamente preocupante, já que foi comprovado que preparados vegetais podem apresentar efeitos tóxicos, citotóxicos, genotóxicos, mutagênicos e teratogênicos (LOPES *et al.*, 2017). Portanto, a

avaliação dos possíveis efeitos tóxicos de produtos vegetais é um aspecto fundamental para sua caracterização, visto que a ausência de toxicidade, ou de efeitos adversos fatais de seus extratos ou compostos isolados, muitas vezes é mais importante que seu potencial terapêutico (SALEHI *et al.*, 2020).

Devem ser realizados testes *in vitro*, *in vivo* e estudos clínicos de segurança dos compostos. Dentre os testes *in vitro*, podemos citar o ensaio de *Allium cepa*, frequentemente utilizado para avaliação do potencial tóxico, genotóxico e mutagênico de extratos de plantas medicinais por meio da análise de células meristemáticas provenientes de pontas de raízes de cebolas tratadas com produtos vegetais. O teste é realizado colocando as bases do bulbo das cebolas (*Allium cepa*) em contato direto com o extrato do material vegetal, em recipientes à temperatura ambiente para enraizar. Após o período de crescimento das raízes, as cebolas são retiradas para a coleta das raízes, que serão fixadas e coradas. Para a análise dos efeitos tóxicos são medidos os comprimentos das raízes. Para os efeitos citotóxicos, são verificados os índices mitóticos de cada tratamento. Para a análise dos efeitos genotóxicos são observados todos os tipos de aberrações cromossômicas encontradas. Já para a avaliação dos efeitos mutagênicos são registradas a ocorrência de micronúcleos (BEZERRA; DINELLY; OLIVEIRA, 2016).

Outro teste realizado *in vitro* é o ensaio de *Artemia salina* (Leach), em que ovos de *A. salina* são eclodidos em salina artificial (sal marinho e bicarbonato de sódio em água destilada), dando origem a náuplios. Os náuplios são transferidos para placas de Petri com a amostra a ser testada e após 24 horas a contagem dos organismos vivos e mortos é feita, com a finalidade da realização do cálculo da dose letal média - DL_{50} (dose da substância necessária para matar 50% da população do ensaio) (SILVA *et al.*, 2010).

Ensaio de viabilidade celular também são frequentemente usados para triar produtos naturais que possuem efeitos tóxicos e que, eventualmente, podem conduzir à morte celular. Um desses testes é o ensaio de MTT. Nele, linhagens celulares diversas são plaqueadas com as amostras derivadas de plantas medicinais e com o reagente MTT (-3-(4,5-dimetil-2-tiazol) 2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazol), e mantidas em estufa a 37°C, com 5% de CO_2 e umidade controlada por um período de 48 horas. Células viáveis, que consequentemente apresentam metabolismo ativo, convertem o reagente MTT em um produto de coloração roxa, enquanto células mortas não são capazes de realizar essa conversão. A coloração roxa é utilizada como um quantificador de viabilidade das células testadas (VIEIRA *et al.*, 2017).

Os estudos de toxicidade *in vivo* podem ser divididos em ensaios de toxicidade aguda, subcrônica e crônica, e devem abordar os aspectos de alterações nos diversos órgãos e sistemas (como, por exemplo, alterações hepáticas, renais e na produção de células

sanguíneas), além de outros parâmetros como mutagenicidade, embriofetotoxicidade, alterações de fertilidade, carcinogenicidade e indução de dependência (BEDNARCZUK *et al.*, 2010).

Nos testes de toxicidade aguda os animais são divididos em grupos e tratados com diferentes doses uma única vez, e posteriormente submetidos a um período de observação de 15 dias. Após esse período, verifica-se se houve morte de algum animal e os órgãos são pesados e analisados macro e microscopicamente, para avaliar a presença de possíveis lesões. Esse teste verifica se uma dose alta do produto testado tem a capacidade de gerar efeitos tóxicos no animal. Nos testes de toxicidade sub-crônica e crônica o período de exposição é maior, chegando a três (3) meses nos estudos sub-crônicos e seis (6) meses nos crônicos. Ao contrário da toxicidade aguda, em que o objetivo é verificar se uma dose alta causa efeitos tóxicos, a toxicidade sub-crônica e crônica tem como objetivo observar se o produto natural derivado de plantas medicinais testado causa efeitos tóxicos por um longo período (BEDNARCZUK *et al.*, 2010).

Diversos parâmetros influenciam os resultados dos ensaios de toxicidade, como fatores biológicos (tais como idade, peso corpóreo, temperatura, fatores genéticos, estado nutricional e existência de quadro patológico nos animais testados) ou fatores relacionados à amostra (como concentração do produto testado, estado de dispersão (forma e tamanho das partículas), solubilidade nos fluídos orgânicos, afinidade e sensibilidade ao tecido ou organismo humano e fatores da própria substância) (CAZARIN; CORREA; ZAMBRONI, 2004). A existência desses fatores ressalta a necessidade de uma boa padronização na realização dos testes de toxicidade.

Depois que um produto natural derivado de plantas medicinais é aprovado nos testes *in vitro* e *in vivo*, ele deverá ser submetido a ensaios clínicos. Os ensaios clínicos farmacológicos (destinados à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos) são divididos em quatro etapas:

- Fase 1: primeiros estudos farmacológicos em seres humanos, sem objetivos terapêuticos, normalmente efetuados em um número reduzido de voluntários saudáveis. Têm por objetivo proceder a uma avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do novo fármaco, bem como determinar o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico;
- Fase 2: tem por objetivo avaliar a eficácia terapêutica do produto natural em doentes com a patologia estudada, avaliando simultaneamente a sua segurança. São realizados em um número limitado de doentes (25-100) selecionados por meio de critérios rigorosos. Esses ensaios confirmam se o produto natural é eficaz e avaliam a toxicidade, permitindo selecionar o regime terapêutico para os ensaios de Fase 3.

- Fase 3: estudos comparativos, geralmente multicêntricos, necessários para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico do produto natural por comparação com um medicamento padrão e/ou placebo. Esses estudos são necessários para a submissão às autoridades regulamentares do pedido de comercialização fitoterápico. Nesses ensaios são envolvidos entre centenas a milhares de doentes.
- Fase 4: fase após a autorização de comercialização do fitoterápico. Inclui a avaliação de interações medicamentosas adicionais, avaliação de dose-resposta, detecção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas, entre outros fatores (BORGES, 2013).

CONCLUSÃO

Os produtos naturais derivados de plantas medicinais, sejam eles extratos ou compostos isolados, apresentam-se como alternativas promissoras na terapia de diversas patologias, como única forma de terapia ou em associação ao tratamento convencional. Todavia, apesar de os medicamentos de origem vegetal passarem uma imagem de segurança inata, muitos deles podem ser tóxicos, citotóxicos, genotóxicos, mutagênicos ou teratogênicos, sendo necessário um cuidadoso estudo de toxicidade desses compostos.

Esses estudos devem ser realizados *in vitro*, como exemplo dos ensaios *Allium sepa*, *Artemia salina* (Leach) e MTT, *in vivo*, quando temos estudos agudos, sub-crônicos e crônicos, e ensaios clínicos, que são divididos em fases.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2015. 608 p.

BEDNARCZUK, V. O.; VERDAM, M. C. S.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Testes *in vitro* e *in vivo* utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**, v. 11, n. 2, p. 43-50, 2010.

BEZERRA, C. M.; DINELLY, C. M. N.; OLIVEIRA, M. A. S. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso de malva-santa (*Plectranthus barbatus* - Lamiaceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 4, p. 220-228, 2016.

BORGES, M. Ensaios Clínicos em Medicamentos. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v.24, p. 57-63, 2013.

BOY, H. I.; RUTILLA, A. J. H.; SANTOS, A. K.; TY, A. M. T.; YU, A. I.; MAHBOOB, T., TANGPOONG, J.; NISSAPATORN, V. Recommended Medicinal Plants as Source of Natural Products: A Review. **Digital Chinese Medicine**, v. 1, p. 131-142, 2018.

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

CAZARIN, C. C. K.; CORREA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.3, p. 289-299, 2004.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

LOPES, J. R. G.; SANTOS, J. R. S.; MEDEIROS, M. A.; CAMPOS, É. M.; RIET-CORREA; F., MEDEIROS; R. M. T. Reproductive losses caused by the ingestion of *Poincianella pyramidalis* in sheep. **Toxicon**, v. 138, p. 98-101, 2017.

SALEHI, B.; KONOVALOV, D. A.; FRU, P.; KAPEWANGOLO, P.; PERON, G.; KSENIJA, M. S.; CARDOSO, S. M.; PEREIRA, O. R.; NIGAM, M.; NICOLA, S.; PIGNATA, G.; RAPPOSELLI, S.; SESTITO, S.; KUMAR, N. V. A.; CÁDIZ-GURREA, M. L.; SEGURA-CARRETERO, A.; MISHRA, A.P.; SHARIFI-RAD, M.; CHO, W.C.; TAHERI, Y.; SETZER, W.N.; SHARIFI-RAD, J. Areca catechu-From farm to food and biomedical applications. **Phytotherapy Research**, v.11, p. 1-19. 2020.

SANTOS, J. R. S.; LOPES, J. R. G.; MEDEIROS, M. A.; CAMPOS, E. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Embryonic mortality and abortion in goats caused by ingestion of *Poincianella pyramidalis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1259-1263, 2018.

SILVA, L. L.; HELDWEIN, C. G.; REETZ, L. G. B.; HÖRNER, R.; MALLMANN, C.A.; HEINZMANN, B. M. Composição química, atividade antibacteriana in vitro e toxicidade em *Artemia salina* do óleo essencial das inflorescências de *Ocimum gratissimum* L., Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 700-705, 2010.

SOUSA, L. M. S.; SANTOS, B. N. G.; MEDEIROS, M. G. F.; LIMA, I. B. C.; SANTOS-FILHO, F. S.; SANTANA, A. C. S. G. V.; MORENO, L. C. G. A. I.; NUNES, L. C. C. *Poincianella pyramidalis* (Tul) L.P. Queiroz: a review on traditional uses, phytochemistry and biological-pharmacological activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113181, 2021.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n.2, p. 289-306, 2006.

VIEIRA, G. T.; OLIVEIRA, T. T.; MONTEIRO, L. P.; KANASHIRO, M. M.; COSTA, M. R.; PEREIRA, W. L. Atividade citotóxica do extrato de *Croton urucurana* Baill contra linhagens de células leucêmicas humanas U937 e THP1. **Ciência e Natura**, v. 39, n. 3, p. 512-519, 2017.

PRODUTOS NATURAIS: SESQUITERPENOS COMO ANTICONVULSIVANTES

George Laylson da Silva Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso - Campus Avançado de Garantã do Norte, IFMT, Garantã do Norte, Mato Grosso.

Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, Piauí.

Bruna Vougado da Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso - Campus Avançado de Garantã do Norte, IFMT, Garantã do Norte, Mato Grosso.

Emily Karolyni Barbosa Santos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso - Campus Avançado de Garantã do Norte, IFMT, Garantã do Norte, Mato Grosso.

Miriã Nunes

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso - Campus Avançado de Garantã do Norte, IFMT, Garantã do Norte, Mato Grosso.

Laura Bellini Pierezan

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso - Campus Avançado de Garantã do Norte, IFMT, Garantã do Norte, Mato Grosso.

Joelma da Costa Barbosa Oliveira

Mestra em Letras/Linguística (PPGEL/UFPI)

Luciano da Silva Lopes

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, Piauí.

EPILEPSIA

Para evitar uma confusão na definição de crises epilépticas e epilepsia, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy - ILAE) publica relatórios que definem e classificam crises epilépticas e epilepsia. Em 2017, a ILAE apresentou uma classificação operacional revisada dos tipos de crises epilépticas. Nesse documento, as crises epilépticas foram estabelecidas como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários em razão da atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica no cérebro. Por sua vez, epilepsia foi definida como uma condição crônica caracterizada por uma propensão duradoura a gerar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Conforme esse conceito, a epilepsia requer o aparecimento no cérebro de pelo menos uma crise epiléptica, desde que seja

verificada uma condição que predisponha o cérebro a gerar crises epiléticas, como uma anormalidade eletroencefalográfica ou uma lesão cerebral às quais a ocorrência das crises epiléticas possa ser atribuída (FISHER *et al.*, 2005; FISHER *et al.*, 2017a; FISHER *et al.*, 2017b). As definições de epilepsia sofreram várias alterações ao longo dos anos e podem ser modificadas novamente, uma vez que o conhecimento sobre a epilepsia está sendo atualizado constantemente (BERG *et al.*, 2010; CHANG *et al.*, 2017; FISHER, 2017a).

Conforme já destacado, uma crise epilética é uma mudança comportamental transitória que pode ser um sinal ou sintoma subjetivo (perda da consciência, enrijecimento). Seu início pode ser focal (quando a atividade neuronal excessiva surge em uma ou mais regiões cerebrais localizadas ou hemisfério), generalizado (quando a atividade neuronal excessiva começa com ampla distribuição em ambos os hemisférios) ou desconhecido (cujas informações clínicas e laboratoriais não possibilitam identificar como focal ou generalizado) (FALCO-WALTER; SCHEFFER; FISHER, 2018; FISHER *et al.*, 2017b; SCHEFFER *et al.*, 2017).

O início de uma crise epilética focal ou generalizada é determinado quando existe mais de 80% de confiança na acurácia sobre o modo de início baseado em resultados de neuroimagem, análise laboratorial e eletroencefalograma. Sendo assim, as crises epiléticas podem ser classificadas conforme a **Figura 1**, que retrata a classificação básica, e conforme a **Figura 2**, que retrata a classificação expandida. Apesar da supressão de subcategorias da classificação expandida para formar a versão básica, as duas abrangem a mesma classificação.

Conforme a **Figura 1** e/ou a **Figura 2**, o uso das classificações depende do nível de detalhes desejado, sendo que a classificação expandida pode ser mais relevante para neurofisiologistas e pesquisadores, enquanto a versão básica pode ter uma maior utilidade para os médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde (FISHER *et al.*, 2017a; FISHER *et al.*, 2017b). Vale ressaltar que o diagnóstico do tipo de crise epilética (**Figura 1**) é usado para determinação dos tipos epilepsia, além do registro do eletroencefalograma (EEG) (VARNADO; PRICE, 2020).

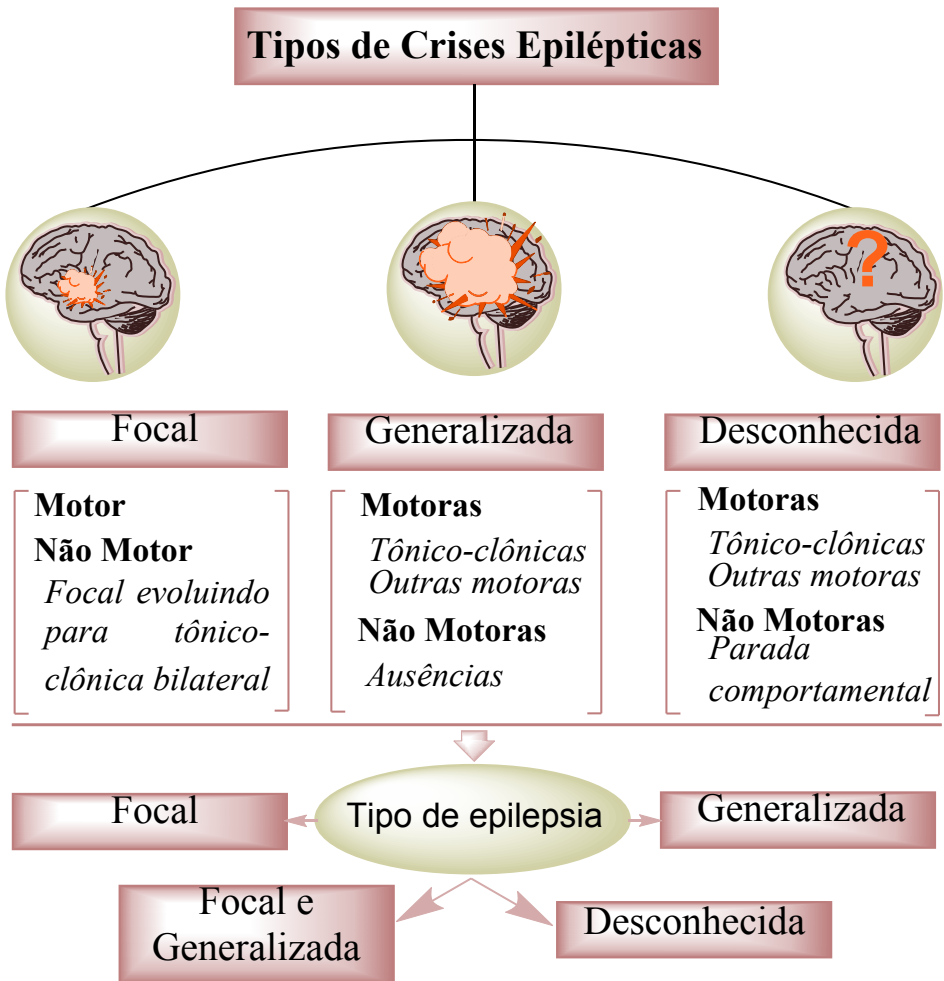


Figura 1: Classificação básica das crises epilépticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

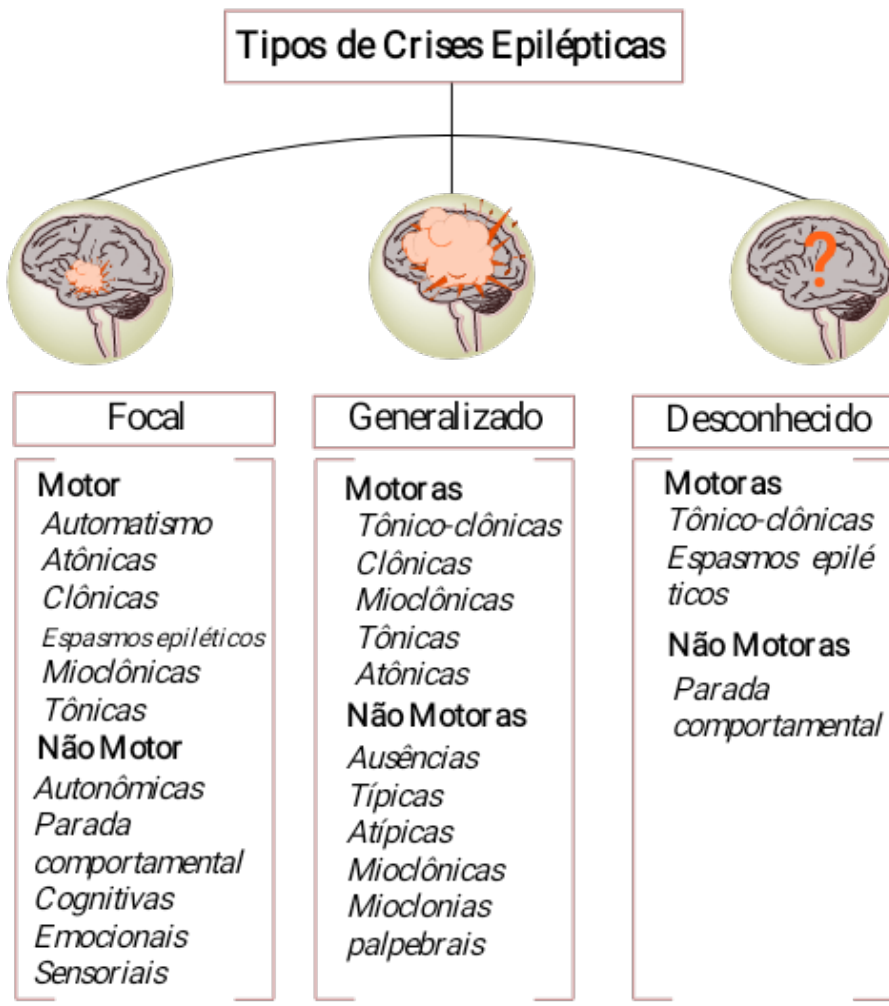


Figura 2: Classificação expandida das crises epiléticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por uma predisposição de crises epiléticas recorrentes. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 50 milhões de pessoas da população mundial têm epilepsia, sendo que a proporção estimada com epilepsia ativa (crises epiléticas contínuas ou com necessidade de tratamento) em um determinado momento está entre 4 e 10 por mil pessoas, o que torna essa doença grave, com aumento do risco de mortalidade e consequências psicológicas e socioeconômicas que prejudicam a qualidade de vida. Alguns estudos em países de baixa e média renda sugerem que a proporção é muito maior, entre 7 e 14 por mil pessoas

(BRUNO *et al.*, 2013; TEKIN *et al.*, 2022).

Adicionalmente, estima-se que 0,3% da população mundial é diagnosticado com epilepsia por ano. Em países de alta renda, novos casos por ano são entre 30 e 50 por 100.000 pessoas na população geral. Em países de renda baixa e média, esse número pode ser até duas vezes maior (JOHNSON, 2018; IP *et al.*, 2018). Mesmo considerando que existe uma relação complexa e multifacetada entre as condições, vale ressaltar que a população acometida com epilepsia pode ser até oito vezes mais propensas ao desenvolvimento de condições como depressão, ansiedade, enxaqueca e doenças cardíacas, em relação à população em geral, bem como apresentam maiores chances de ter outros distúrbios neuropsiquiátricos, distúrbios de dor e doenças autoimunes (DEMARQUAY; RHEIMS, 2021; KOSTEV *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021).

Ainda que não seja possível especificar a causa da epilepsia em muitos pacientes, as crises epilépticas podem ser o resultado de qualquer lesão que altere a função cerebral. Essas lesões podem ocorrer em razão de um acidente vascular cerebral ou traumatismo cranioencefálico, por mudanças estruturais irreversíveis em células cerebrais, doenças infecciosas como a neurocisticercose, doenças autoimunes devido a anticorpos contra antígenos neuronais e mutações genéticas (BONZANNI *et al.*, 2018; GOZUBATIK-CELIK *et al.*, 2017; REDDY; VOLKMER, 2017). Diferenças no tipo de epilepsia estão associadas com mutações genéticas e, até o presente momento, mais de 500 genes foram identificados e relacionados com a epilepsia como genes envolvidos na sinalização GABAérgica, uma via biológica importante nessa doença neurológica (KANG, 2017; ORSINI; ZARA; STRIANO, 2018).

Ressalta-se que mais de um terço dos pacientes com epilepsia ainda apresentam algum tipo de resistência às drogas anticonvulsivantes, que é denominada epilepsia farmacorresistente. No entanto, nas últimas duas décadas, houve um progresso considerável no desenvolvimento de drogas anticonvulsivantes (ASD) com base em diversos alvos moleculares. Conforme ilustrado na **Figura 3**, as drogas anticonvulsivantes disponíveis atuam no controle das crises epilépticas reduzindo a excitabilidade neuronal ou aumentando as funções inibitórias no cérebro por meio do direcionamento de canais iônicos de membrana celular e transmissão sináptica inibitória ou excitatória (GREEN; SANTOS; FONTANA, 2021; IDRIS *et al.*, 2021).

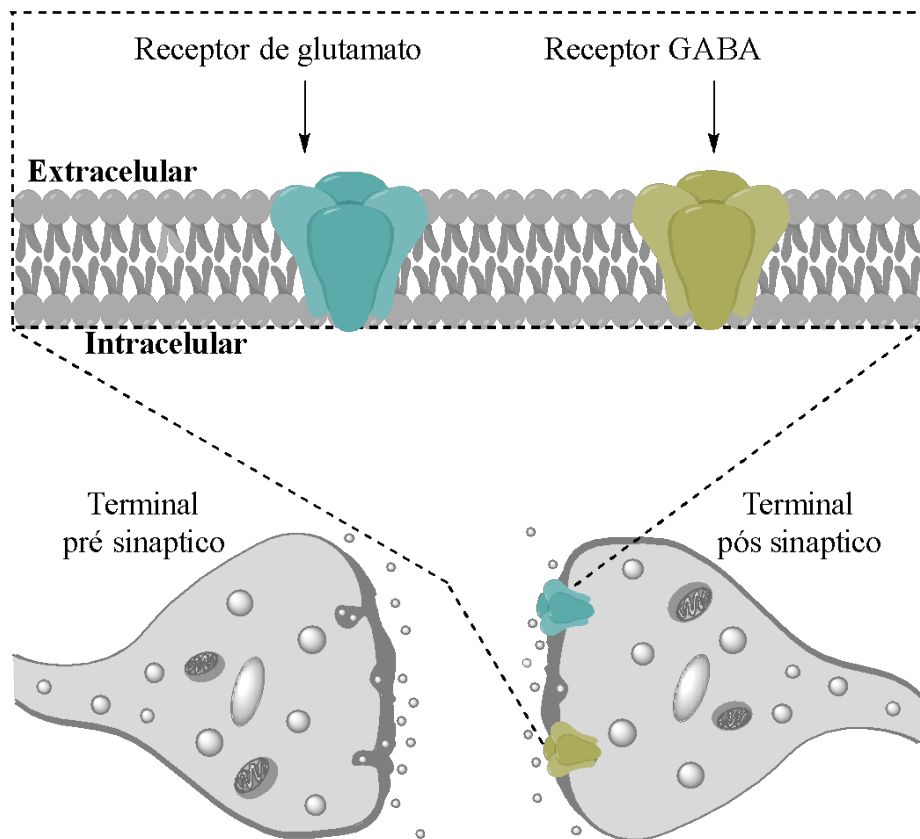


Figura 3: Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

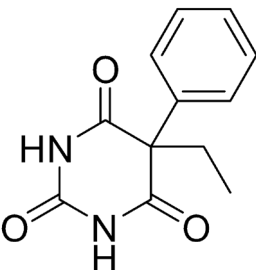
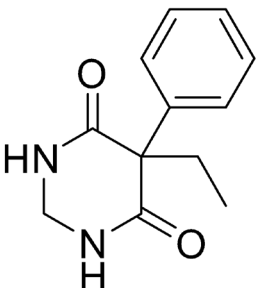
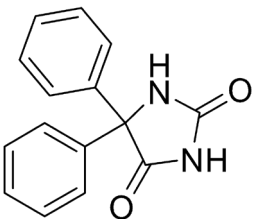
Fonte: Autoria própria.

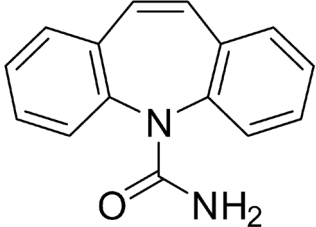
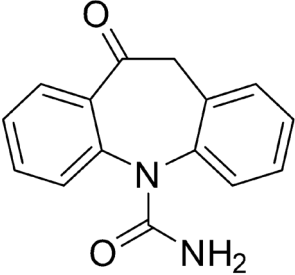
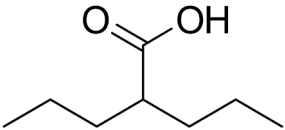
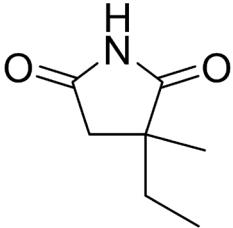
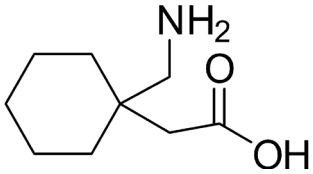
TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E MECANISMOS DE AÇÃO

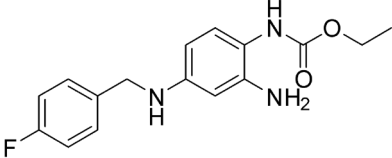
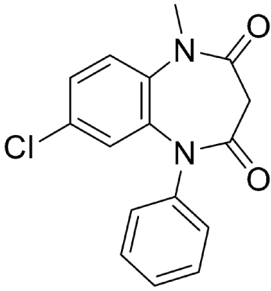
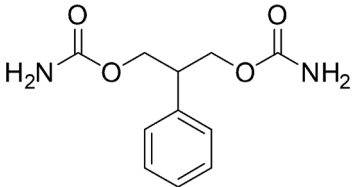
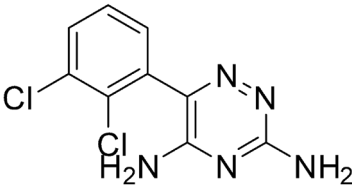
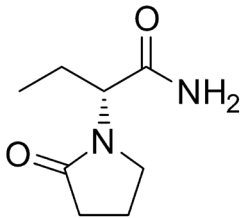
O tratamento farmacológico das crises epilépticas iniciou com barbitúricos e, em seguida, foi a vez dos derivados midazolidina-2,4-diona e pirrolidina-2,5-diona. Posteriormente, o ácido valproico passou a ser o medicamento de escolha para crises epilépticas inicialmente generalizadas. Depois disso, a carbamazepina e alguns benzodiazepínicos (clonazepam e diazepam) foram indicados para o tratamento. Algumas das substâncias descritas anteriormente e que estão na **Quadro 1** foram/são os pilares para o tratamento da epilepsia até a década de 1990, quando apareceu uma nova geração de fármacos da classe dos anticonvulsivantes, que inclui lamotrigina, tiagabina, felbamato, gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam e zonisamida (BIALER, 2012; LOSCHER *et al.*, 2013).

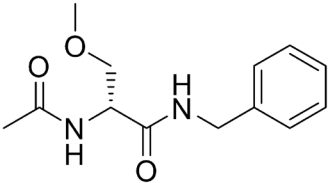
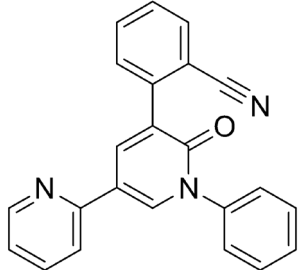
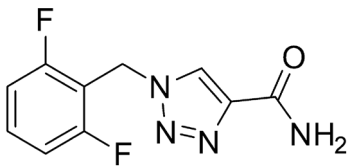
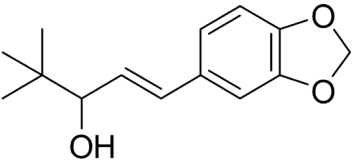
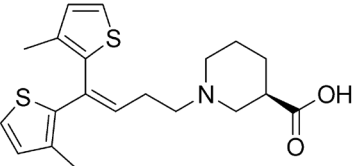
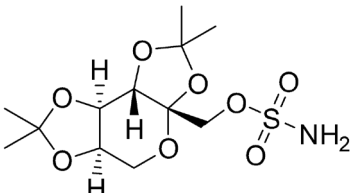
Além disso, existe um outro grupo de compostos denominados formalmente de terceira geração, que inclui clobazam, lacosamida, perampanel, novos derivados do

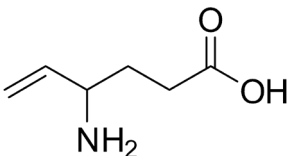
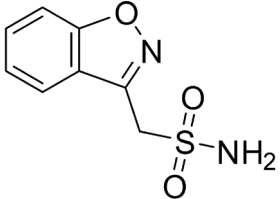
ácido valproico (valproecida), oxcarbazepina (acetato de eslicarbazepina), levetiracetam (brivaracetam, seletracetam), felbamato (fluorofelbamato) e fenitoína (fosfenitoína), bem como compostos com estruturas químicas completamente novas (CORALIC *et al.*, 2022). Esses compostos podem oferecer como características farmacológicas menos interações medicamentosas, mecanismos de ações únicas e um maior espectro de atividade (BOTROS *et al.*, 2013; CHAMBERS; SCHAEFER, 2015; ŁUSZCZKI, 2009). Rufinamida, sultiame, perampanel e estiripentol são exemplos de medicamentos antiepiléticos órfãos, devido as suas propriedades terapêuticas serem específicas para o tratamento de síndromes de epilepsia com taxa de prevalência muito baixa ou rara na população (ALMUTAIRI *et al.*, 2019; DÖRING *et al.*, 2016).

Fármacos/Estrutura química	Mecanismo de ação	Referência
<p>Fenobarbital</p> 	<p>Estabelece ligação com receptor GABA-A, o que resulta no prolongamento da abertura dos canais de cloreto.</p>	<p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Primidona</p> 	<p>Redução da excitabilidade neuronal e alteração do transporte dos canais de sódio e cálcio.</p>	<p>Sun <i>et al.</i> (2009)</p>
<p>Fenitoína</p> 	<p>Bloqueio cerebral dos canais de sódio voltagem-dependentes.</p>	<p>Hains <i>et al.</i> (2004)</p>

<p>Carbamazepina</p> 	<p>Bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes e da descarga neuronal repetitiva que resulta na redução da atividade elétrica cerebral anormal.</p>	<p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Oxcarbazepina</p> 	<p>Bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e da descarga neuronal repetitiva.</p>	<p>Beydoun <i>et al.</i> (2020)</p>
<p>Ácido valproico</p> 	<p>Bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e aumento da síntese de GABA no cérebro.</p>	<p>Coralic <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Etossuximida (zarontin)</p> 	<p>Redução das correntes de cálcio do tipo T nos neurônios talâmicos.</p>	<p>Wang <i>et al.</i> (2019)</p>
<p>Gabapentina</p> 	<p>Bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependentes.</p>	<p>Ayala-Guerrero <i>et al.</i> (2019)</p>

<p style="text-align: center;">Retigabina</p> 	<p>Ativa os canais de potássio voltagem-dependentes.</p>	<p>Nass <i>et al.</i> (2016)</p>
<p style="text-align: center;">Clobazam</p> 	<p>Benzodiazepínico que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA.</p>	<p>Klehm <i>et al.</i> (2014)</p>
<p style="text-align: center;">Felbamato</p> 	<p>Dicarbamato que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e inibe os receptores NMDA (N-metil-D- aspartato).</p>	<p>Loscher <i>et al.</i> (2013)</p>
<p style="text-align: center;">Lamotrigina</p> 	<p>Feniltriaquina que bloqueio os canais de sódio voltagem-dependentes e receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3).</p>	<p>Wang <i>et al.</i> (2019)</p>
<p style="text-align: center;">Levetiracetam</p> 	<p>Derivado da pirrolidona que atua na liberação de neurotransmissor sináptico por interação com a proteína SV2A da vesícula sináptica.</p>	<p>Shi <i>et al.</i> (2020)</p>

<p>Lacosamida</p> 	<p>Aumento seletivo da inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes.</p>	<p>Yang <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Perampanel</p> 	<p>Antagonista não seletivo do receptor glutamatérgico AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolproprionato).</p>	<p>Lavu <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Rufinamida</p> 	<p>Prolonga a inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes.</p>	<p>Oesch <i>et al.</i> (2020)</p>
<p>Estiripentol</p> 	<p>Inibição da captação GABA nas preparações sináptossomais e modulador alostérico positivo de receptores GABA.</p>	<p>Habermehl <i>et al.</i> (2021)</p>
<p>Tiagabina</p> 	<p>Inibidor da recaptção GABA que aumenta os níveis extracelulares de GABA.</p>	<p>Äikiä <i>et al.</i> (2006)</p>
<p>Topiramato</p> 	<p>Múltiplos mecanismos como inibição da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamato, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes.</p>	<p>Bai <i>et al.</i> (2022)</p>

<p>Vigabatrina</p> 	<p>Aumento dos níveis de GABA cerebral por inibição de sua quebra pela enzima GABA-transaminase.</p>	<p>Jozwiak <i>et al.</i> (2020)</p>
<p>Zonisamida</p> 	<p>Múltiplos mecanismos como bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes e inibição da anidrase carbônica.</p>	<p>Matar <i>et al.</i> (2009)</p>

Quadro 1: Estruturas químicas de compostos antiepiléticos usados para tratar a epilepsia.

Fonte: Autoria própria.

A forma mais comum de tratamento para os diferentes tipos de crises epiléticas consiste na administração de vários compostos antiepiléticos. Apesar da disponibilidade atual de mais de 15 medicamentos, 30% dos pacientes sofrem ainda de crises epiléticas refratárias (GUPTA-SINGH *et al.*, 2018). Adicionalmente, os diferentes mecanismos de ação dos compostos antiepiléticos podem causar vários efeitos indesejados, conforme destacado na **Quadro 2**. Assim, há uma necessidade contínua pela busca de compostos antiepiléticos com eficácia mais seletiva e melhor tolerabilidade. Nessas condições, os produtos naturais derivados de plantas, como os terpenos, demonstram várias atividades farmacológicas em estudos clínicos e não clínicos, atuando como antidepressivo, ansiolítico, analgésico, antinociceptivo e anti-inflamatório (NUUTINEN *et al.*, 2018).

Antiepiléticos	Efeitos adversos	
	Neurológico	Outro (s)
Ácido valproico	Perda de memória e tremor	Hepatotoxicidade e teratogênico
Carbamazepina	Perda de memória e tontura	Náuseas, vômitos e teratogênico
Clonazepam	Sonolência, perda de memória e depressão	Sinusite
Fenitoína	Sonolência e perda de memória	Hiperplasia gengival e teratogênico
Fenobarbital	Sonolência e perda de memória	Erupção cutânea
Gabapentina	Sonolência e ataxia	Dores musculares, náuseas e diarreia

Lamotrigina	Sonolência e perda de memória, ataxia, boca seca, erupção cutânea, tontura e dor de cabeça	Rinite, náuseas e teratogênico
Levetiracetam	Sonolência, tontura e depressão	Erupção cutânea
Oxcarbazepina	Sonolência, fadiga e perda de memória	Náuseas, vômitos
Pregabalina	Dificuldade de concentração, ataxia e fadiga	Boca seca, edema e ganho de peso
Topiramato	Sonolência, tontura, fadiga e dificuldades de aprendizagem	Anorexia, perda de peso e nefrolitíase

Quadro 2: Efeitos adversos de vários compostos antiepilépticos.

Fonte: Fricke-Galindo *et al.* (2018); Perucca; Gilliam (2012)

TERPENOS E SESQUITERPENOS

Constituídos principalmente de estruturas de hidrocarbonetos, os terpenos (C_5H_8)_n são amplamente encontrados como constituintes de óleos essenciais e são classificados de acordo com o número de unidades de isopreno em monoterpenos (2 unidades), sesquiterpenos (3 unidades), diterpenos (4 unidades), triterpenos (6 unidades) e tetraterpenos (8 unidades de isopreno). A diversidade estrutural dos terpenos é atribuída às enzimas terpeno sintases, que são os agentes que atuam em etapas químicas de ciclização e rearranjo de carbocátions (RUDOLF *et al.*, 2020). Especificamente, os sesquiterpenos são sintetizados a partir do farnesil pirofosfato pela sesquiterpeno sintase. Os sesquiterpenos são divididos em grupos quando considerada a sua estrutura química como acíclicas ou cíclicas (LIAO *et al.*, 2016).

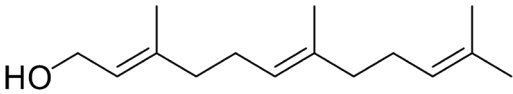
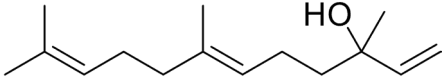
A biossíntese dos sesquiterpenos pode acontecer tanto pela via do ácido mevalônico quanto pela via do desoxixilulose fosfato (1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato), conforme destacado na **Figura 4** (CHAPPELL; COATES, 2010; ROHDICH *et al.*, 2003). Os compostos bioquimicamente ativos isopentenil difosfato ou difosfato de isopentenila e seu isômero difosfato de dimetilalila nas das duas vias sofrem combinações químicas com o precursor sesquiterpênico farnesil pirofosfato. A ionização no carbono 2 do farnesil pirofosfato e as alterações estereoquímicas (configuração E ou Z) da ligação dupla mais próxima do difosfato resultam na formação de cátions farnesílicos (E e Z) e do cátion nerolidila. Modificações químicas devido à redução, oxidação e ciclização a partir dos cátions farnesílicos e nerolidila irão formar diversos sesquiterpenos acíclicos e cíclicos.

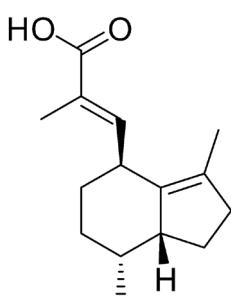
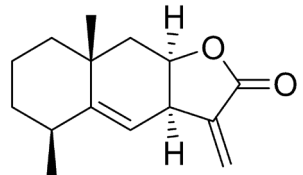
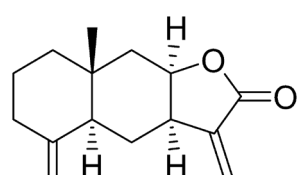
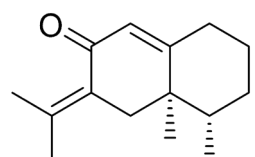
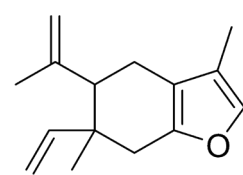
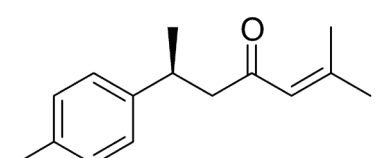
2014), anti-hiperglicêmico (BASHA; SANKARANARAYANAN, 2016), efeito hipolipidêmico (BALDISSERA *et al.*, 2016), prevenção da doença hepática gordurosa não alcoólica (KAMIKUBO *et al.*, 2016), neuroproteção (ASSIS *et al.*, 2014), antidepressivo, ansiolítico (BAHI *et al.*, 2014), anticonvulsivante (LIU *et al.*, 2015), anticancerígeno (FIDYT *et al.*, 2016), analgésico (QUINTANS-JÚNIOR *et al.*, 2016), antinociceptivo (PAULA-FREIRE *et al.*, 2014), efeito anti-melanogênico (YANG *et al.*, 2015), anti-inflamatório (CHO *et al.*, 2015), antioxidante (AMES-SIBIN *et al.*, 2018) e atuação como agonista seletivo do receptor canabinoide do tipo 2 (CB₂) (ASKARI; SHAFIEE-NICK, 2019). Devido as suas características aromáticas, o β-cariofileno pode ser utilizado em cosméticos (SKÖLD *et al.*, 2006).

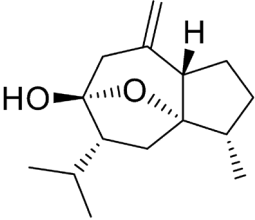
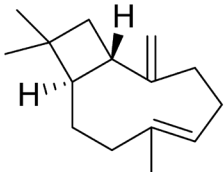
Adicionalmente, estudos também destacaram ausência de toxicidade sub-crônica, nenhuma evidência de mutagenicidade no teste de Ames e no teste de micronúcleo em linfócitos humanos, o que reforça que a utilização do β-cariofileno encontrado em vegetais pode conferir potenciais benefícios para a saúde, sem apresentar indícios de toxicidade (DI SOTTO *et al.*, 2010; SCHMITT *et al.*, 2016). Apesar das mais diversas atividades farmacológicas destacadas no parágrafo anterior, o β-cariofileno como hidrocarboneto insaturado apresenta limitações relacionadas a sua baixa solubilidade em água, é volátil e sofre fácil oxidação quando exposto à luz e oxigênio. Essas características físico-químicas resultam em baixa biodisponibilidade do β-cariofileno e conseqüentemente pode limitar a sua aplicação farmacêutica (SKÖLD *et al.*, 2006; PANDIT; AQIL; SULTANA, 2014).

Sesquiterpenos como anticonvulsivantes

Os sesquiterpenos merecem ser destacados na busca de opções terapêuticas para a epilepsia, conforme destacado na **Quadro 3**, uma vez que são estudos realizados com modelos experimentais tanto *in vitro* quanto *in vivo* e que destacam promissoras atividades anticonvulsivantes.

Sesquiterpenos/Estrutura química	Referência
<p>Farnesol</p> 	Araújo <i>et al.</i> (2022)
<p>Nerolidol</p> 	Kaur <i>et al.</i> (2016)

<p style="text-align: center;">Ácido Valerênico</p> 	<p style="text-align: right;">Torres-Hernández <i>et al.</i> (2015)</p>
<p style="text-align: center;">Alantolactona</p> 	<p style="text-align: right;">Łuszczki <i>et al.</i> (2014)</p>
<p style="text-align: center;">Isoalantolactona</p> 	<p style="text-align: right;">Łuszczki <i>et al.</i> (2014)</p>
<p style="text-align: center;">Dehidrofuquinona</p> 	<p style="text-align: right;">Garlet <i>et al.</i> (2017)</p>
<p style="text-align: center;">Curzereno</p> 	<p style="text-align: right;">Abbasi <i>et al.</i> (2017)</p>
<p style="text-align: center;">Ar-turmerona</p> 	<p style="text-align: right;">Orellana-Paucar <i>et al.</i> (2013)</p>

<p style="text-align: center;">Curcumol</p> 	<p style="text-align: center;">Ding <i>et al.</i> (2014)</p>
<p style="text-align: center;">β-cariofileno</p> 	<p style="text-align: center;">Oliveira <i>et al.</i> (2021)</p>

Quadro 3: Sesquiterpenos com atividades anticonvulsivantes.

Fonte: Autoria própria.

No modelo de convulsão induzido por pilocarpina (350 mg/kg, i.p.) em camundongos Swiss machos, o tratamento agudo com farnesol por via oral (v.o.) com as doses de 12,5 e 50 mg/kg aumentaram significativamente a latência para a primeira convulsão e tempo de morte (ARAÚJO *et al.*, 2022). O tratamento intraperitoneal (i.p.) com nerolidol nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg em camundongos Laka machos resultou em redução significativa do comprometimento neurológico no modelo de convulsão induzido por pentilenotetrazol (modelo kindling, 35 mg/kg, i.p.), com resultado semelhante ao valproato de sódio na dose 300 mg/kg (i.p.) (Kaur *et al.*, 2016). Apesar da ausência de avaliação do mecanismo de ação, é possível sugerir que o nerolidol atue por receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que há outros estudos neurofarmacológicos que demonstram o flumazenil bloqueando a atividade desse sesquiterpeno acíclico (FONSÊCA *et al.*, 2016).

Com outro modelo de estudo, convulsões induzidas por pentilenotetrazol (0,1–20 mg/ml) em zebrafish adulto, a exposição ao ácido valerênico (18,5 µg/ml) aumentou significativamente a latência para a primeira convulsão (TORRES-HERNÁNDEZ *et al.*, 2015). Duas lactonas sesquiterpênicas, alantolactona e isoalantolactona, demonstraram atividades anticonvulsivantes em convulsões induzidas pelo eletrochoque máximo (ECM) em camundongos Swiss machos após o tratamento intraperitoneal com a dose 300 mg/kg em vários tempos (15, 30, 60 e 120 minutos) (ŁUSZCZKI *et al.*, 2014).

Conforme o estudo de Garlet *et al.* (2017), o tratamento agudo com (+)-dehidrofuquinona (10-100 mg/kg, i.p.), princípio ativo da *Acorus tatarinowii* Schott, aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas e tônico-clônicas induzidas por

pentilenotetrazol (50 mg/kg, i.p.) em camundongos Swiss fêmeas. No mesmo estudo, o flumazenil reverteu a atividade anticonvulsivante de (+)-dehidrofuquinona, indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação. Usando o mesmo quimioconvulsivante, Hintersteiner *et al.* (2014) demonstrou que camundongos da linhagem C57BL/6, com crises generalizadas do tipo tônico-clônicas, apresentaram um aumento do limiar convulsivo após o tratamento com ácido valerênico ($49,0 \pm 1,8$ mg/kg).

Conforme o estudo de Abbasi *et al.* (2017), o curzereno (0,1-0,4 mg/kg, i.p.) aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.) em camundongos BALB/c após o tratamento agudo. Na dose de 0,4 mg/kg, o tratamento com curzereno resultou em 100% de prevenção de convulsões e mortalidade induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.), que foi revertido pelo flumazenil (2 mg/kg, i.p.), indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação.

No modelo experimental com eletrochoque (60 Hz, 50 mA), que gera estimulação elétrica que induz convulsões tônicas e clônicas em camundongos NMRI e no modelo de crises generalizadas induzidas por pentilenotetrazol (infusão de PTZ 7,5 mg/ml) em camundongos machos C57Bl/6, o tratamento com ar-turmerona (1-50 mg/kg) resultou em aumento do limiar convulsivo em ambos os modelos de convulsões (ORELLANA-PAUCAR *et al.* 2013).

O estudo de Oliveira *et al.* (2016) demonstrou que o β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) prolongou a latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.). Similarmente, os resultados de Oliveira *et al.* (2021) confirmaram que a atividade anticonvulsivante do β -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) em camundongos Swiss fêmeas resultou no aumento da latência para convulsões do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (100 mg/kg, i.p.), bem como a latência para a morte. O modelo de convulsão induzida por pilocarpina foi também analisado no mesmo estudo e demonstrou que o tratamento com β -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) prolongou a latência das convulsões do tipo tônico-clônicas e o tempo para a morte dos camundongos Swiss fêmeas. Similarmente, Oliveira *et al.* (2021) demonstraram que o β -cariofileno reduziu a neurotoxicidade da isoniazida, que induz estimulação excessiva do sistema nervoso central e convulsões pela depleção da reserva celular de piridoxal-5-fosfato, o que resulta na diminuição dos níveis de GABA.

Para destacar ainda mais a atividade anticonvulsivante do β -cariofileno, conforme estudos anteriores, Liu *et al.* (2015) também testaram um outro modelo animal de convulsão pela administração de ácido caínico, que é um agonista dos receptores de glutamato usado para reproduzir as características neuropatológicos da epilepsia do lobo temporal em

humanos. Nesse estudo não foi determinada a latência das convulsões e o tempo de morte, mas o tratamento de camundongos (não determinou o sexo) por dois dias com β -cariofileno (30-60 mg/kg, i.p.) diminuiu significativamente a frequência das convulsões, bem como a quantidade do óbito de animais. As atividades anticonvulsivantes do β -cariofileno podem possivelmente envolver os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que o pré-tratamento do β -cariofileno com flumazenil (reconhecido antagonista do receptor benzodiazepínico) ou bicuculina (antagonista do receptor GABA_A) reestabeleceu o tempo de latência para a primeira convulsão e morte nos modelos de crises epiléticas induzidos por pilocarpina ou pentilenotetrazol, quando comparado somente com o grupo controle negativo (tratamento realizado com tween 80 0,05% dissolvido em solução salina 0,9%).

O quimioconvulsivante pilocarpina foi também utilizado no estudo de Mallmann *et al.* (2022), que confirmou que o β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) no tratamento de 1, 8 e 9 horas tem atividade anticonvulsivante, baseando-se na quantidade de convulsões após o estado de mal epilético (EP) induzidos pela pilocarpina (320 mg/kg, i.p.) em ratos Wistar machos. Ressalta ainda que há um estudo que avaliou o potencial efeito sinérgico da atividade anticonvulsivante do β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) junto com pregabalina (40 mg/kg, i.p.) no modelo de crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.) em ratos Wistar machos. Os resultados obtidos por da Costa Sobral *et al.* (2022) destacaram que o tratamento em combinação proporcionou proteção contra crises tônico-clônicas, pelo aumento do tempo de latência para as crises induzidas.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de pesquisas que visam a descoberta de novas opções farmacológicas para o tratamento da epilepsia é um desafio constante no século XXI. De acordo com o presente estudo, os produtos naturais como os sesquiterpenos aparecem como possíveis alternativas farmacológicas, uma vez que podem atuar por meio de diferentes mecanismos de ação e ainda apresentar um baixo índice toxicológico *in vitro* e *in vivo*.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J.; JANULEWICZ, P. A.; MACKLIN, E. A.; DHILLON, R.; PHILLIPS, C.; SCHOMER, D. L.; TOSCHES, W. A.; CARLSON, J. M.; HOLMES, L. B. Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin. **Epilepsy & Behavior**, v. 127, p. 108533, 2022.

ABBASI, N.; MOHAMMADPOUR, S.; KARIMI, E.; AIDY, A.; KARIMI, P.; AZIZI, M.; ASADOLLAHI, K. Protective effects of *Smyrniium cordifolium* boiss essential oil on pentylenetetrazol-induced seizures in mice: involvement of benzodiazepine and opioid antagonists. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 31, n. 3, p. 683-689, 2017.

- ÄIKIÄ, M.; JUTILA, L.; SALMENPERÄ, T.; MERVAALA, E.; KÄLVIÄINEN, R. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 8, n. 4, p. 750-755, 2006.
- AL MANSOURI, S.; OJHA, S.; AL MAAMARI, E.; AL AMERI, M.; NURULAIN, S. M.; BAHI, A. The cannabinoid receptor 2 agonist, β -caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 124, n. 0, p. 260-268, 2014.
- ALMUTAIRI, M. S.; LEENARAJ, D. R.; GHABBOUR, H. A.; JOE, I. H.; ATTIA, M. I. Spectroscopic identification, structural features, Hirshfeld surface analysis and molecular docking studies on stiripentol: An orphan antiepileptic drug. **Journal of Molecular Structure**, v. 1180, p. 110-118, 2019.
- AMES-SIBIN, A. P.; BARIZÃO, C. L.; CASTRO-GHIZONI, C. V.; SILVA, F. M. S.; SÁ-NAKANISHI, A. B.; BRACHT, L.; BERSANI-AMADO, C. A.; MARÇAL-NATALI, M. R.; BRACHT, A.; COMAR, J. F. β -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 12, p. 10262-10277, 2018.
- ARAÚJO DELMONDES, G. D.; PEREIRA LOPES, M. J.; ARAÚJO, I. M.; DE SOUSA BORGES, A.; BATISTA, P. R.; MELO COUTINHO, H. D.; ALENCAR DE MENEZES, I. R.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BEZERRA FELIPE, C. F.; KERNTOPF, M. R. Possible mechanisms involved in the neuroprotective effect of Trans,trans-farnesol on pilocarpine-induced seizures in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, p. 110059, 2022.
- ASKARI, V. R.; SHAFIEE-NICK, R. Promising neuroprotective effects of β -caryophyllene against LPS-induced oligodendrocyte toxicity: A mechanistic study. **Biochemical Pharmacology**, v. 159, p. 154-171, 2019.
- ASSIS, L. C.; STRALIOTTO, M. R.; ENGEL, D.; HORT, M. A.; DUTRA, R. C.; DE BEM, A. F. β -Caryophyllene protects the C6 glioma cells against glutamate-induced excitotoxicity through the Nrf2 pathway. **Neuroscience**, v. 279, p. 220-231, 2014.
- BAI, Y.-F.; ZENG, C.; JIA, M.; XIAO, B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. **Seizure**, v. 98, p. 51-56, 2022.
- BAHI, A.; AL MANSOURI, S.; AL MEMARI, E.; AL AMERI, M.; NURULAIN, S. M.; OJHA, S. β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. **Physiology & Behavior**, v. 135, n. 2, p. 119-124, 2014.
- BALDISSERA, M. D.; SOUZA, C. F.; GRANDO, T. H.; DOLESKI, P. H.; BOLIGON, A. A.; STEFANI, L. M.; MONTEIRO, S. G. Hypolipidemic effect of β -caryophyllene to treat hyperlipidemic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, p. 1-9, 2016.
- BASHA, R. H.; SANKARANARAYANAN, C. β -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 245, p. 50-58, 2016.
- BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BIALER, M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 10, p. 887-895, 2012.

BONZANNI, M.; DIFRANCESCO, J. C.; MILANESI, R.; CAMPOSTRINI, G.; CASTELLOTTI, B.; BUCCHI, A.; BARUSCOTTI, M.; FERRARESE, C.; FRANCESCHETTI, S.; CANAFOGLIA, L.; RAGONA, F.; FRERI, E.; LABATE, A.; GAMBARDELLA, A.; COSTA, C.; RIVOLTA, I.; GELLERA, C.; GRANATA, T.; BARBUTI, A.; DIFRANCESCO, D. A novel de novo HCN1 loss-of-function mutation in genetic generalized epilepsy causing increased neuronal excitability. **Neurobiology of Disease**, v. 118, p. 55-63, 2018.

BOTROS, S.; KHALIL, N. A.; NAGUIB, B. H.; EL-DASH, Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 57-63, 2013.

BRUNO, E.; BARTOLONI, A.; ZAMMARCHI, L.; STROHMEYER, M.; BARTALESI, F.; BUSTOS, J. A.; SANTIVAÑEZ, S.; GARCÍA, H. H.; NICOLETTI, A.; THE, C. P. S. G. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, p. e2480, 2013.

BUCHBAUER, G.; ILIC, A. Biological Activities of Selected Mono- and Sesquiterpenes: Possible Uses in Medicine. In: RAMAWAT, K. G. e MÉRILLON, J.-M. (Ed.). **Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p.4109-4159.

CHAPPELL, J.; COATES, R. M. 1.16 - Sesquiterpenes. In: LIU, H.-W. e MANDER, L. (Ed.). **Comprehensive Natural Products II**. Oxford: Elsevier, 2010. p.609-641.

CHAMBERS, C.; SCHAEFER, C. 2.10 - Epilepsy and antiepileptic medications. In: SCHAEFER, C.; PETERS, P. e MILLER, R. K. (Ed.). **Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition)**. San Diego: Academic Press, 2015. p.251-291.

CHANG, R. S.-K.; LEUNG, C. Y. W.; HO, C. C. A.; YUNG, A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 116, n. 10, p. 736-741, 2017.

CHOI, DENNIS W.; ARMITAGE, R.; BRADY, LINDA S.; COETZEE, T.; FISHER, W.; HYMAN, S.; PANDE, A.; PAUL, S.; POTTER, W.; ROIN, B.; SHERER, T. Medicines for the Mind: Policy-Based “Pull” Incentives for Creating Breakthrough CNS Drugs. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 554-563, 2014.

CORALIC, Z.; KAPUR, J.; OLSON, K. R.; CHAMBERLAIN, J. M.; OVERBEEK, D.; SILBERGLEIT, R. Treatment of Toxin-Related Status Epilepticus With Levetiracetam, Fosphenytoin, or Valproate in Patients Enrolled in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. **Annals of Emergency Medicine**, v. 80, n. 3, p. 194-202, 2022.

DEMARQUAY, G.; RHEIMS, S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 7, p. 791-800, 2021.

DING, J.; WANG, J.-J.; HUANG, C.; WANG, L.; DENG, S.; XU, T.-L.; GE, W.-H.; LI, W.-G.; LI, F. Curcumin from *Rhizoma Curcumae* suppresses epileptic seizure by facilitation of GABA(A) receptors. **Neuropharmacology**, v. 81, p. 244-255, 2014.

DI SOTTO, A.; MAZZANTI, G.; CARBONE, F.; HRELIA, P.; MAFFEI, F. Inhibition by β -caryophyllene of ethyl methanesulfonate-induced clastogenicity in cultured human lymphocytes. **Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 699, n. 1–2, p. 23-28, 2010.

DÖRING, J. H.; LAMPERT, A.; HOFFMANN, G. F.; RIES, M. Thirty Years of Orphan Drug Legislation and the Development of Drugs to Treat Rare Seizure Conditions: A Cross Sectional Analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, p. e0161660, 2016.

FALCO-WALTER, J. J.; SCHEFFER, I. E.; FISHER, R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 73-79, 2018.

FIDYT, K.; FIEDOROWICZ, A.; STRZAŁA, L.; SZUMNY, A. β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, Hoboken, v. 5, n. 10, p. 3007-3017, 2016.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR., J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; D'SOUZA, C.; FRENCH, J. A.; HAUT, S. R.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; SCHULZE-BONHAGE, A.; SOMERVILLE, E.; SPERLING, M.; YACUBIAN, E. M.; ZUBERI, S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017a.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017b.

FONSÊCA, D. V.; SALGADO, P. R. R.; DE CARVALHO, F. L.; SALVADORI, M. G. S. S.; PENHA, A. R. S.; LEITE, F. C.; BORGES, C. J. S.; PIUVEZAM, M. R.; PORDEUS, L. C. D. M.; SOUSA, D. P.; ALMEIDA, R. N. Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity: involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 14-22, 2016.

GARLET, Q. I.; PIRES, L. D. C.; MILANESI, L. H.; MARAFIGA, J. R.; BALDISSEROTTO, B.; MELLO, C. F.; HEINZMANN, B. M. (+)-Dehydrofukinone modulates membrane potential and delays seizure onset by GABA_A receptor-mediated mechanism in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 332, p. 52-63, 2017.

GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I.; CHEN, J.-Z.; XIE, X.-Q.; ALTMANN, K.-H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9099-9104, 2008.

GOZUBATIK-CELIK, G.; OZKARA, C.; ULUSOY, C.; GUNDUZ, A.; DELIL, S.; YENI, N.; TUZUN, E. Anti-Neuronal Autoantibodies in Both Drug Responsive and Resistant Focal Seizures with Unknown Cause. **Epilepsy Research**, v. 135, p. 131-136, 2017.

GREEN, J. L.; DOS SANTOS, W. F.; FONTANA, A. C. K. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. **Biochemical Pharmacology**, v. 193, p. 114786, 2021.

GUPTE-SINGH, K.; WILSON, J. P.; BARNER, J. C.; RICHARDS, K. M.; RASCATI, K. L.; HOVINGA, C. Patterns of antiepileptic drug use in patients with potential refractory epilepsy in Texas Medicaid. **Epilepsy & Behavior**, v. 87, p. 108-116, 2018.

HABERMEHL, L.; MROSS, P. M.; KRAUSE, K.; IMMISCH, I.; CHIRU, D.; ZAHNERT, F.; GORNY, I.; STRZELCZYK, A.; ROSENOW, F.; MÖLLER, L.; MENZLER, K.; KNAKE, S. Stiripentol in the treatment of adults with focal epilepsy- a retrospective analysis. **Seizure**, v. 88, p. 7-11, 2021.

HINTERSTEINER, J.; HAIDER, M.; LUGER, D.; SCHWARZER, C.; REZNICEK, G.; JÄGER, W.; KHOM, S.; MIHOVILOVIC, M. D.; HERING, S. Esters of valerenic acid as potential prodrugs. **Eur J Pharmacol**, v. 735, n. 100, p. 123-31, 2014.

IDRIS, A.; ALABDALJABAR, M. S.; ALMIRO, A.; ALSURAIMI, A.; DAWALIBI, A.; ABDULJAWAD, S.; ALKHATEEB, M. Prevalence, incidence, and risk factors of epilepsy in arab countries: A systematic review. **Seizure**, v. 92, p. 40-50, 2021.

IP, Q.; MALONE, D. C.; CHONG, J.; HARRIS, R. B.; LABINER, D. M. An update on the prevalence and incidence of epilepsy among older adults. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 107-112, 2018.

JOHNSON, E. L. Seizures and Epilepsy. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 309-324, 2019.

JOZWIAK, S.; KOTULSKA, K.; WONG, M.; BEBIN, M. Modifying genetic epilepsies – Results from studies on tuberous sclerosis complex. **Neuropharmacology**, v. 166, p. 107908, 2020.

LAVU, A.; ABOULATTA, L.; ABOU-SETTA, A. M.; ALOUD, B.; ASKIN, N.; RABBANI, R.; SHOUMAN, W.; ZARYCHANSKI, R.; ELTONSY, S. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Seizure**, v. 102, p. 54-60, 2022.

LIAO, P.; HEMMERLIN, A.; BACH, T. J.; CHYE, M.-L. The potential of the mevalonate pathway for enhanced isoprenoid production. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 5, p. 697-713, 2016.

LEE, S.-A.; JEON, J. Y.; NO, S.-K.; PARK, H.; KIM, O.-J.; KWON, J.-H.; JO, K.-D. Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 88, p. 325-331, 2018.

LIU, H.; SONG, Z.; LIAO, D.; ZHANG, T.; LIU, F.; ZHUANG, K.; LUO, K.; YANG, L. Neuroprotective Effects of Trans-Caryophyllene Against Kainic Acid Induced Seizure Activity and Oxidative Stress in Mice. **Neurochemical Research**, v. 40, n. 1, p. 118-123, 2015.

LOSCHER, W.; KLITGAARD, H.; TWYMAN, R. E.; SCHMIDT, D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.

ŁUSZCZKI, J. J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 2, p. 197-216, 2009.

ŁUSZCZKI, J. J.; MARZĘDA, E.; KONDRAT-WRÓBEL, M.; FLOREK-ŁUSZCZKI, M. Alantolactone and isovalantolactone suppress maximal electroshock-induced tonic seizures in mice. **Journal of Pre-Clinical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 9-12, 2014.

KAMIKUBO, R.; KAI, K.; TSUJI-NAITO, K.; AKAGAWA, M. β -Caryophyllene attenuates palmitate-induced lipid accumulation through AMPK signaling by activating CB2 receptor in human HepG2 hepatocytes. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 10, p. 2228-2242, 2016.

KANG, J.-Q. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. **Epilepsy Research**, v. 137, p. 9-18, 2017.

- KAUR, D.; PAHWA, P.; GOEL, R. K. Protective Effect of Nerolidol Against Pentylentetrazol-Induced Kindling, Oxidative Stress and Associated Behavioral Comorbidities in Mice. **Neurochem Res**, v. 41, n. 11, p. 2859-2867, 2016.
- KOSTEV, K.; WU, T.; WANG, Y.; CHAUDHURI, K.; TANISLAV, C. Predicting the risk of stroke in patients with late-onset epilepsy: A machine learning approach. **Epilepsy & Behavior**, v. 122, p. 108211, 2021.
- KLEHM, J.; THOME-SOUZA, S.; SÁNCHEZ FERNÁNDEZ, I.; BERGIN, A. M.; BOLTON, J.; HARINI, C.; KADISH, N. E.; LIBENSON, M.; PETERS, J.; PODURI, A.; ROTENBERG, A.; TAKEOKA, M.; BOURGEOIS, B.; LODDENKEMPER, T. Clobazam: Effect on Frequency of Seizures and Safety Profile in Different Subgroups of Children With Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 51, n. 1, p. 60-66, 2014.
- MATAR, N.; JIN, W.; WRUBEL, H.; HESCHELER, J.; SCHNEIDER, T.; WEIERGRÄBER, M. Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. **Epilepsy Research**, v. 83, n. 2, p. 224-234, 2009.
- NASS, R. D.; KURTH, C.; KULL, A.; GRAF, W.; KASPER, B.; HAMER, H. M.; STRZELCZYK, A.; ELGER, C. E.; STEINHOFF, B. J.; SURGES, R.; ROSENOW, F. Adjunctive retigabine in refractory focal epilepsy: Postmarketing experience at four tertiary epilepsy care centers in Germany. **Epilepsy & Behavior**, v. 56, p. 54-58, 2016.
- NUUTINEN, T. Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 198-228, 2018.
- OESCH, G.; BOZARTH, X. L. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. **Epilepsy Research**, v. 168, p. 106211, 2020.
- OLIVEIRA, G. L. S.; DOS SANTOS C. L DA SILVA, P. A.; FEITOSA, M. C.; CASTRO ALMEIDA, R. F. Anticonvulsant, Anxiolytic and Antidepressant Properties of the β -caryophyllene in Swiss Mice: Involvement of Benzodiazepine-GABAergic, Serotonergic and Nitrgergic Systems. **Current Molecular Pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 36-51, 2021.
- ORELLANA-PAUCAR, A. M.; AFRIKANOVA, T.; THOMAS, J.; AIBULDINOV, Y. K.; DEHAEN, W.; DE WITTE, P. A.; ESGUERRA, C. V. Insights from zebrafish and mouse models on the activity and safety of ar-turmerone as a potential drug candidate for the treatment of epilepsy. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81634, 2013.
- PANDIT, J.; AQIL, M.; SULTANA, Y. 14 - Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils. In: GRUMEZESCU, A. M. (Ed.). **Encapsulations**: Academic Press, 2016. p.597-640.
- PAULA-FREIRE, L. I. G.; ANDERSEN, M. L.; GAMA, V. S.; MOLSKA, G. R.; CARLINI, E. L. A. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. **Phytomedicine**, v. 21, n. 3, p. 356-362, 2014.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ARAÚJO, A. A. S.; BRITO, R. G.; SANTOS, P. L.; QUINTANS, J. S. S.; MENEZES, P. P.; SERAFINI, M. R.; SILVA, G. F.; CARVALHO, F. M. S.; BROGDEN, N. K.; SLUKA, K. A. β -caryophyllene, a dietary cannabinoid, complexed with β -cyclodextrin produced anti-hyperalgesic effect involving the inhibition of Fos expression in superficial dorsal horn. **Life Sciences**, v. 149, p. 34-41, 2016.

REDDY, D. S.; VOLKMER, R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. **Seizure**, v. 52, p. 176-181, 2017.

RUDOLF, J. D.; CHANG, C.-Y. Terpene synthases in disguise: enzymology, structure, and opportunities of non-canonical terpene synthases. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 3, p. 425-463, 2020.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B.; FRENCH, J.; GUILHOTO, L.; HIRSCH, E.; JAIN, S.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D. R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T.; WIEBE, S.; ZHANG, Y.-H.; ZUBERI, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SCHMITT, D.; LEVY, R.; CARROLL, B. Toxicological Evaluation of β -Caryophyllene Oil. **International Journal of Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 558-567, 2016. SKÖLD, M.; KARLBERG, A.-T.; MATURA, M.; BÖRJE, A. The fragrance chemical β -caryophyllene - air oxidation and skin sensitization. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 4, p. 538-545, 2006.

SHI, K.-L.; GUO, J.-X.; ZHAO, H.-M.; HONG, H.; YANG, C.-Z.; WU, Y.-H.; DU, L.-J. The effect of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on thyroid hormones and bone metabolism in children with epilepsy: A prospective study. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107555, 2020.

SUN, M. Z.; DECKERS, C. L. P.; LIU, Y. X.; WANG, W. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. **Seizure**, v. 18, n. 2, p. 90-93, 2009.

TEKIN, U.; TEKIN, E.; UÇAR, H. N. Irritability and its relationship with psychosocial symptoms and quality of life in adolescents with epilepsy receiving levetiracetam therapy: A case-control study. **Epilepsy & Behavior**, v. 135, p. 108877, 2022.

TORRES-HERNÁNDEZ, B. A.; DEL VALLE-MOJICA, L. M.; ORTÍZ, J. G. Valerianic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 228, 2015.

VARNADO, S.; PRICE, D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 50, n. 11, p. 100891, 2020.

WANG, J.; CHEN, Y.; WANG, Q.; VAN LUIJTELAAR, G.; SUN, M. The effects of lamotrigine and ethosuximide on seizure frequency, neuronal loss, and astrogliosis in a model of temporal-lobe epilepsy. **Brain Research**, v. 1712, p. 1-6, 2019.

YANG, C. H.; HUANG, Y. C.; TSAI, M. L.; CHENG, C. Y.; LIU, L. L.; YEN, Y. W.; CHEN, W. L. Inhibition of melanogenesis by β -caryophyllene from lime mint essential oil in mouse B16 melanoma cells. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, n. 5, p. 550-554, 2015.

YANG, C.; YANG, Y.; PENG, Y.; ZHANG, L.; YU, D. Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 134, p. 108781, 2022.

ZHANG, H.; ZHONG, R.; CHEN, Q.; GUO, X.; HAN, Y.; ZHANG, X.; LIN, W. Depression severity mediates the impact of perceived stigma on quality of life in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 125, p. 108448, 2021.

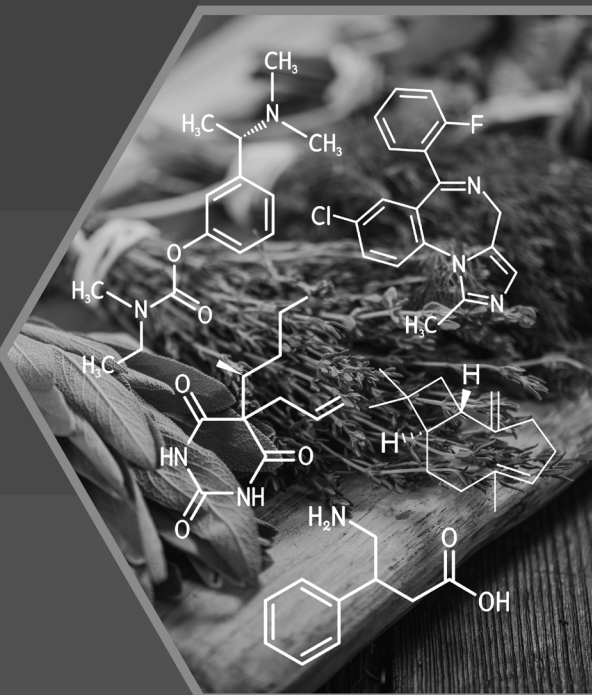
GEORGE LAYLSON DA SILVA OLIVEIRA - Possui graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Piauí - IFPI (2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí - UFPI com a orientação do prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas, doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí - UFPI com orientação inicial do prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas e posteriormente com a orientação da Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida. Atualmente é professor do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico, área Biologia, com dedicação exclusiva, no Campus Avançado de Garantã do Norte - IFMT. Líder do grupo de pesquisa LEPTOX-F (Laboratório de Ensino e Pesquisa em Toxicologia e Farmacologia) que desenvolve estudos de toxicidade e farmacologia em modelos in vitro, in silico e in vivo a fim de identificar e prever potenciais efeitos nocivos para os seres humanos, animais domésticos e de fazenda, bem como visa à elucidação dos mecanismos de ação de agentes farmacêuticos e agroquímicos ou defensivos agrícolas. Tem experiência na área de Propriedade Intelectual, Produtos Naturais, Farmacologia, Genética e Toxicologia, com ênfase em Neurofarmacologia e Genética Toxicológica, estudando principalmente alterações histopatológicas e neuroquímicas de compostos antioxidantes naturais e sintéticos obtidos de plantas medicinais em modelos animais de depressão, ansiedade, epilepsia.

ANA PAULA DOS SANTOS CORREIA LIMA DA SILVA - Pós-Doutorado em Biotecnologia. Doutora em Biotecnologia. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Piauí. Especialista em Microbiologia Clínica pelo Centro Universitário do Maranhão. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Piauí.

🌐 www.atenaeditora.com.br
✉ contato@atenaeditora.com.br
📷 @atenaeditora
📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

PRODUTOS NATURAIS

com implicações na
Farmacologia



🌐 www.atenaeditora.com.br
✉ contato@atenaeditora.com.br
📷 @atenaeditora
📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

PRODUTOS NATURAIS

com implicações na
Farmacologia

