

Chás e Infusões:

Bebidas Funcionais com Acção sobre o
Sistema Nervoso Central



Joana da Ponte e Sousa Gil

Lisboa, 04 de Abril de 2013

Índice

Resumo	3
Introdução.....	4
Funcionamento Básico do Sistema Nervoso	8
Substâncias Fitoquímicas com Acção Sobre o SNC	10
Infusões com Acção Estimulante	13
Chá	14
Infusões com Acção Adaptogénica	16
Eleuterococo.....	17
Ginseng	19
Infusões com Acção Ansiolítica e Anti-depressiva	22
Valeriana.....	23
Melissa.....	26
Lúpulo	28
Passiflora	30
Hipericão.....	35
Conclusão.....	32
Bibliografia.....	37

RESUMO

Nesta monografia pretende-se aprofundar o tema da utilização de infusões de plantas com acção sobre o sistema nervoso central.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população mundial utiliza medicamentos à base de plantas como primeira escolha em cuidados de saúde.

Tem-se verificado, nas últimas décadas, um aumento da procura dos chamados “produtos naturais” em detrimento dos medicamentos sintéticos, devido, muitas vezes, à ideia errada de que não apresentam efeitos secundários nefastos.

As infusões de plantas são a forma de fitoterapia mais popular em todo o Mundo, sendo utilizada há milhares de anos. Existe uma enorme variedade de plantas com actividade biológica e medicinal acessível a qualquer pessoa, o que nem sempre é um ponto positivo, pois os efeitos fisiológicos podem não ser sempre benéficos, além de existir a possibilidade de interacções com medicamentos.

Devido às mudanças no estilo de vida das populações, observa-se uma maior prevalência de sintomas como fadiga, ansiedade e, por vezes, depressão moderada, o que leva à procura de soluções caseiras e “naturais” para combater estes problemas.

Assim, são abordadas neste trabalho as plantas que, tendo sido já extensamente estudadas, apresentam efeitos benéficos a nível do sistema nervoso, como a valeriana na ansiedade e insónia, o hipericão na depressão moderada, ou o chá como estimulante.

INTRODUÇÃO

- Uma história muito antiga

A utilização de plantas no tratamento das mais variadas afecções é quase tão antiga como a Humanidade. ¹

Existem registos escritos com cerca de 5000 anos, contendo receitas com diversas plantas, e alguns escritos chineses referindo plantas ainda hoje utilizadas como medicinais. ¹

Ao longo da evolução, e de diferentes maneiras nos diferentes povos pré-globalização, o conhecimento foi sendo divulgado e tornou-se cada vez mais científico, sendo no final do sec. XVIII e início do sec. XIX que se inicia a procura, de modo sistemático, dos constituintes activos das plantas de uso medicinal. ^{1,2}

- Extractos aquosos

Uma das mais comuns formas de utilização das plantas medicinais é através de extractos aquosos, como infusões ou decoctos.

Uma infusão consiste em deitar água fervente sobre uma certa quantidade de partes da planta em questão (folhas, flores, ou outras), deixar em repouso alguns minutos e coar. Por vezes, estas preparações são também chamadas de “chás de ervas”, no entanto, um chá, no sentido literal, trata-se de uma infusão de folhas da planta do chá, *Camellia sinesis*. ^{3,4}

Outra forma de obter extractos aquosos é através de decocção. Este método, também denominado de cozimento, consiste na fervura da planta na água, durante alguns minutos.^{3,4} Este processo é mais utilizado quando se pretende obter extractos de raízes ou partes mais duras da planta. ⁴

- Terapias naturais

Tem-se observado, nas últimas décadas, o aumento da procura de terapias naturais para combater problemas de saúde menores, de modo a substituir ou complementar os medicamentos convencionais.⁶

A procura de plantas medicinais com propriedades sedativas e ansiolíticas, assim como dos medicamentos convencionais com estas indicações, foi a que mais aumentou recentemente. ⁶

Plantas com outras acções sobre o sistema nervoso central são também muito procuradas, nomeadamente com acção estimulante, anti-depressiva, calmante e adaptogénica ou nootrópica.

Muitas das plantas utilizadas na medicina tradicional são consideradas pela maioria das pessoas como sendo perfeitamente seguras. Encontramos à venda muitas plantas com estas indicações, como, por exemplo, a valeriana, a tília ou a cidreira, para a ansiedade e insónia, o hipericão, para a depressão leve a moderada, ou o chá, como estimulante. No entanto, as plantas medicinais não devem ser utilizadas indiscriminadamente, pois ao contrário da crença popular, podem também apresentar efeitos secundários. ⁵

Isto pode acontecer com qualquer substância que apresente efeitos fisiológicos, e as infusões de plantas não são excepção.

- **Interacções farmacológicas**

Um risco potencial associado a todos os produtos medicinais, convencionais e tradicionais, prende-se com a possibilidade de interacções farmacológicas.

Apesar de existir pouca informação acerca dos constituintes vegetais com efectiva acção farmacológica, sabe-se que pode ocorrer sinergia ou antagonismo entre fármacos e infusões, ou até alimentos, como é o caso da toranja, que influencia a biodisponibilidade de um elevado número de fármacos metabolizados no fígado. ⁵

Podem ocorrer interacções farmacodinâmicas, a nível dos efeitos farmacológicos ou adversos, ou farmacocinéticas, a nível da absorção, distribuição, metabolização ou excreção. Um caso que tem chamado a atenção nos últimos anos é o do hipericão, que por ser um indutor do complexo enzimático citocromo P₄₅₀ pode fazer diminuir a efectividade de medicamentos metabolizados por este complexo. ⁵

- **Quimiotipos**

Dependendo das condições do meio onde a planta se desenvolve existem variações importantes no conteúdo de metabolitos secundários.

Diferenças no tipo de solo, quantidade de luz solar ou até na temperatura ambiente, fazem com que a produção de metabolitos secundários seja também diferente, uma vez que estes são produzidos para responder a estes e outros tipos de estímulos. ⁷

Assim, verifica-se que nem todas as plantas da mesma espécie contém a mesma quantidade de constituintes activos, nem originam infusões com a mesma concentração, e, conseqüentemente, mesmo efeito farmacológico. ^{2,7}

Este é um problema de segurança para a saúde pública, pois os chamados produtos naturais não são sujeitos a um rigoroso controlo de qualidade e não podem garantir o doseamento dos princípios activos ou tóxicos.

Assim sendo, pode ser adquirida uma planta com fraca concentração de princípios activos, como uma com elevada concentração, e, apesar de ser a mesma espécie, apresentam efeitos de magnitude variável. ⁷

Esta situação torna-se particularmente grave no caso de plantas que podem apresentar constituintes que são tóxicos, quando em concentrações ligeiramente mais elevadas.

Importa aqui salientar que, para efeitos desta monografia, se consideram plantas medicinais aquelas “cujo uso pelas populações ao longo dos tempos foi reconhecido pelo seu efeitos benéficos para a saúde”. ²

- **Legislação**

Os produtos medicinais à base de plantas autorizados no mercado europeu são sujeitos a critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como os medicamentos. ⁸

O primeiro documento de regulação desta área foi a directiva 2001/83/EC, onde se define que um produto herbal não necessita de apresentar estudos clínicos de eficácia se se comprovar

que a sua utilização medicinal está estabelecida nos países da União Europeia há pelo menos 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável. ⁸

A directiva 2004/24/EC, que veio substituir a anterior, surge com alterações que pretendem harmonizar o licenciamento e a informação acerca de substâncias e preparações à base de plantas nos países da União Europeia. ⁸

Embora existam normas europeias a serem seguidas pelos Estados-membros, são os próprios países que são responsáveis pela autorização da venda dos produtos. ⁸

FUNCIONAMENTO BÁSICO DO SISTEMA NERVOSO

Uma vez que nesta monografia são abordadas infusões de plantas que influenciam o sistema nervoso central (SNC), importa aqui fazer uma breve referência ao seu funcionamento básico de modo a mais facilmente se compreender de que modo certas alterações a nível fisiológico podem originar alterações a nível físico e visíveis externamente.

O sistema nervoso é responsável pela adaptação do organismo ao meio ambiente. A sua função é identificar e compreender as condições ambientais externas, bem como as internas ao próprio organismo, e preparar respostas a essas mesmas condições. Além disso, apresenta também a capacidade de raciocínio e estímulos para as mais variadas acções.⁹

A unidade básica do sistema nervoso é o neurónio, célula nervosa, que permite a transmissão de informação de todo o corpo até ao cérebro ou à medula espinhal. ⁹

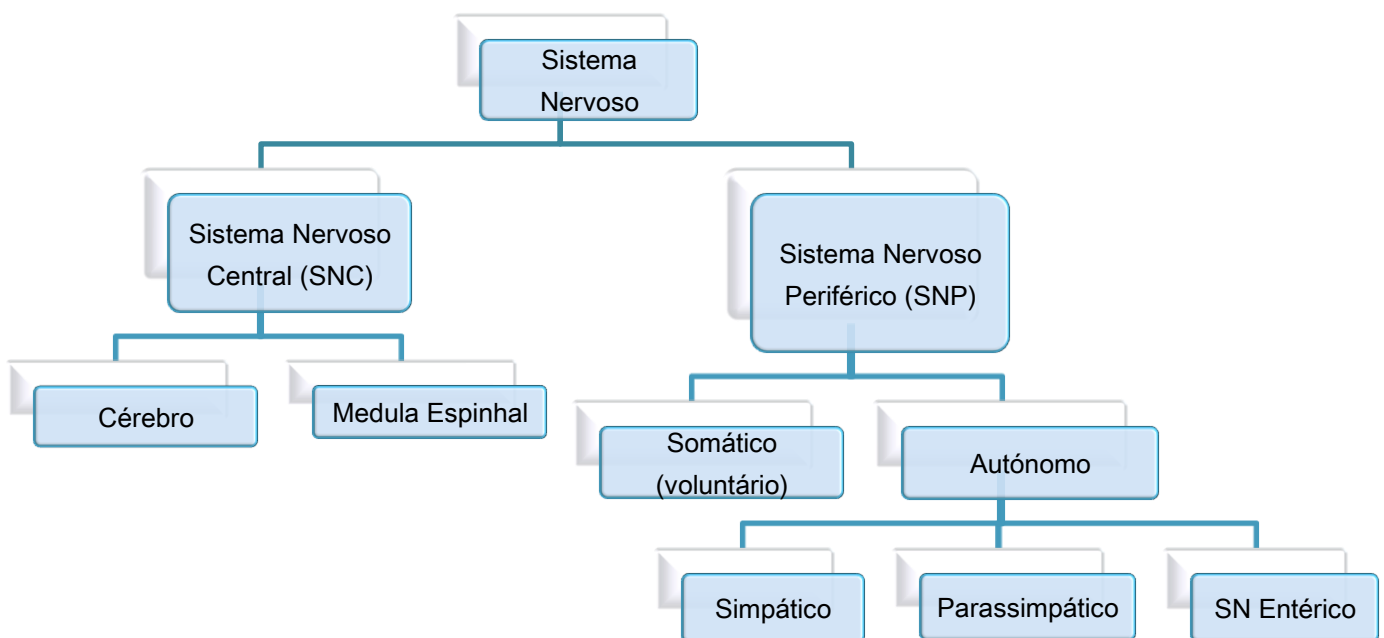


Figura 1- Composição do Sistema Nervoso

O sistema nervoso periférico consiste em receptores sensoriais, nervos, gânglios e plexos, e as suas principais funções incluem transmissão de sensações (luz, som, dor, tacto, etc.) ao SNC.

O sistema nervoso periférico divide-se em somático e autónomo. O somático, ou voluntário, é aquele que nos permite controlar os músculos esqueléticos, enquanto o autónomo, ou involuntário, controla o músculo liso (p. ex: esófago), o músculo cardíaco e algumas glândulas.⁹

O sistema nervoso simpático é aquele que nos permite estar preparados e reagir em caso de qualquer alteração no meio, ao passo que o parassimpático controla as nossas funções vegetativas, como seja a digestão ou a respiração.⁹

O estado de humor e os sentimentos são controlados a nível cerebral com recurso a neurotransmissores, que ao serem libertados em maior ou menor quantidade vão afectar não só a forma como nos sentimos, mas também a maneira como o corpo reage a determinadas situações.¹⁰

A noradrenalina e a serotonina são dois neurotransmissores de maior importância em casos de depressão, pois estimulam o organismo, e a diminuição da sua libertação promove estados de tristeza e desânimo. No entanto, o excesso de noradrenalina também pode levar a estados de excitação e nervosismo.¹⁰

O aminoácido glutamato é também um neuromodulador estimulante do sistema nervoso central, por oposição ao ácido gama-aminobutírico (GABA) que é o principal inibidor do SNC.

A adenosina é um nucleótido de purina que modula também diversos processos fisiológicos. É libertada quando há gasto de energia, e ao actuar nos seus receptores promove a inibição do SNC. A remoção da adenosina dos seus receptores terá um efeito estimulante, que é, por exemplo, o mecanismo de acção da cafeína.^{9, 10}

É importante realçar que o equilíbrio endógeno dos neurotransmissores não afecta apenas o humor, mas também variadas funções corporais. Como exemplo, o aumento da noradrenalina provoca excitação nervosa associada ao aumento da tensão arterial, do batimento cardíaco, da produção de ácido gástrico, entre outros efeitos.^{9, 10}

SUBSTÂNCIAS FITOQUÍMICAS COM ACÇÃO SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As plantas medicinais têm atraído a atenção da comunidade científica, especificamente nos casos em que os seus efeitos estão comprovados, mas o seu mecanismo de acção ou os compostos responsáveis pelo efeito não estão esclarecidos em todos os casos.

A maioria dos constituintes com acção farmacológica são produtos do metabolismo secundário, produzidos pelas plantas para auxiliar a sua sobrevivência. ⁴

Os metabolitos secundários são químicos produzidos sob determinado estímulo, não fazendo parte do metabolismo primário, essencial à vida do organismo, mas têm um papel importante na relação da planta com o meio. ⁷

Podem ser produzidos para absorver a luz ultra-violeta, proteger contra bactérias e vírus, ou mesmo influenciar a relação com os animais, em especial os herbívoros. Neste sentido, muitos destes fitoquímicos são tóxicos a nível do sistema nervoso central dos animais, funcionando, por exemplo, como agonistas ou antagonistas de neurotransmissores. ⁷

- **Alcalóides**

Alcalóides são um grupo de compostos cíclicos azotados e estruturalmente variados que se encontram nalgumas espécies de plantas. ^{4, 7}

Este grupo de compostos faz parte de muitos venenos conhecidos e substâncias psicadélicas, e também de “social drugs”, como nicotina, cafeína ou opiáceos. ⁷

Existem várias hipóteses acerca do verdadeiro papel dos alcalóides no reino vegetal. Considera-se que os alcalóides constituem uma reserva nutricional pelo armazenamento de azoto, mas também que servem de defesa contra os herbívoros, já que estes compostos têm, normalmente, um sabor desagradável, além de interagirem com o sistema nervoso central. ^{4, 7,}

A maioria dos alcalóides possui acção farmacológica importante, assim como, de um modo geral, elevada toxicidade. São lipofílicos, o que justifica a sua acção a nível cerebral, e na forma de sais são solúveis em água. ^{2, 11}

- **Compostos fenólicos**

Fenóis são uma classe de compostos químicos muito variados, que consistem num grupo funcional hidroxilo (-OH) ligado a um grupo hidrocarboneto aromático. Esta classe abrange desde os polifenóis, como os flavonóides e os taninos, até alguns neurotransmissores, como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina. ¹²

1. **Terpenos**

Muitos componentes dos óleos voláteis, característicos das plantas aromáticas, são hidrocarbonetos insaturados, denominados terpenos. Estes são classificados quanto ao número de carbonos da molécula em monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), etc.. ⁴

Apesar de estes compostos serem lipófilos, é possível encontrá-los em infusão. Isto acontece pois os extractos aquosos de plantas são muito complexos e contém compostos que actuam como adjuvantes da dissolução dos compostos menos polares. ⁴

Os terpenos apresentam uma variedade de acções, que vai desde actividade espasmolítica e sedativa, até actividade expectorante e anti-flogística. No entanto, os óleos essenciais originam frequentemente efeitos adversos e tóxicos, dependendo a sua gravidade da via de administração. ²

2. **Flavonóides**

Os flavonóides encontram-se amplamente distribuídos no reino vegetal e encontram-se presentes em grande parte das plantas usadas como medicinais. As principais classes de flavonóides incluem flavonas, flavonóis, antocianidinas, flavanonas e isoflavonoides. ^{4, 13}

Os flavonóides são pigmentos que protegem as plantas das acções negativas dos raios ultra-violeta, mas possuem também uma importante actividade anti-microbiana e anti-oxidante.^{4, 13, 14}

Encontram-se descritos numerosos efeitos farmacológicos atribuídos aos flavonóides, tais como anti-inflamatório, anti-microbiano e anti-viral, inibidor enzimático e anti-oxidante. ^{4, 13, 14}

Existem também estudos que indicam que alguns flavonóides possuem capacidade de ligação e activação do receptor das benzodiazepinas nos canais GABA_A, promovendo a libertação de GABA, e, conseqüentemente, um efeito ansiolítico. ¹⁵

3. Taninos

Taninos são um grupo muito heterogéneo, e existem em maior ou menor quantidade em quase todas as plantas. ⁴

Dividem-se em dois grandes grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados (proantocianidinas). Os taninos condensados são polímeros de catequinas, que por sua vez são compostos com forte acção anti-oxidante aos quais são atribuídos numerosos efeitos farmacológicos de variadas infusões de plantas. ^{4, 16}

INFUSÕES COM ACÇÃO ESTIMULANTE

As plantas das quais se obtém infusões com acção psicoanaléptica possuem, geralmente, como principais constituintes activos a cafeína e a teofilina. ²

Estas substâncias, metilxantinas naturais, actuam farmacologicamente sobre o sistema nervoso central por antagonismo dos receptores da adenosina. Indirectamente, promovem o aumento da libertação de catecolaminas, como a noradrenalina, o que produz um estado de estimulação central com a diminuição da sensação de fadiga, melhor actividade intelectual, aumento da atenção e inibição do sono. A principal desvantagem centra-se no facto de, após o efeito estimulante, a sensação de fadiga poder ser maior do que antes do consumo destas substâncias. ^{2, 17}

Algumas das bebidas mais consumidas no Mundo possuem actividade estimulante, como por exemplo o café ou o chá.

CHÁ

Espécie: *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze ^{2,3}

Nome vulgar: Árvore do chá; chazeiro ²



Imagem 1 - Folha de Chá, numa plantação

Partes utilizadas: Folhas fermentadas (chá preto) ou não (chá verde) ^{2,3}

Compostos isolados: Metilxantinas; catequinas; flavonóides; proteínas; taninos; vitaminas. ³

Indicações: Astenia física ou psíquica. ³

Preparação da infusão: 1 colher de sobremesa (aprox. 2,5g) por chávena, várias vezes por dia. ³

O chá é uma das bebidas mais populares no Mundo, e a mais consumida, a seguir à água.^{18, 19}

Obtém-se a partir da infusão das folhas de *Camellia sinensis*, que, numa abordagem simplista, podem ser fermentadas ou não. As folhas fermentadas por processos enzimáticos originam o conhecido chá preto, enquanto o chá verde é obtido por secagem rápida das folhas por calor, o que destrói as enzimas e mantém a cor verde.^{2, 4}

A árvore do chá é originária da Ásia, mas hoje em dia encontra-se espalhada no Mundo. Na sua forma selvagem pode crescer até cerca de 10m, enquanto em cultivo é mantida como um arbusto, pois são constantemente cortados os ramos superiores e apanhadas as folhas recentes.²

São atribuídas ao chá inúmeras propriedades preventivas de doenças, nomeadamente cancro, hipercolesterolemia e disfunção cognitiva, devido à presença de grande número de polifenóis e flavonóides, que actuam como anti-oxidantes.^{19, 20}

Ao nível do sistema nervoso central, os efeitos estimulantes são devidos à presença de cafeína e teofilina, cujo mecanismo de acção é referido anteriormente. Além disso, a presença do aminoácido L-teanina, análogo do glutamato, previne a libertação sináptica excessiva deste neurotransmissor excitatório, ajudando a proteger os neurónios cerebrais.^{20, 21}

O consumo regular de chá está, portanto, associado à diminuição do risco de doenças neurodegenerativas e outros efeitos benéficos a nível geral.⁷

INFUSÕES COM ACÇÃO ADAPTOGÉNICA

“Adaptogénico” é um termo relativamente recente que se refere a substâncias com efeitos protectores da saúde contra agressões ambientais e alterações emocionais. ^{17, 22}

Em 1969 Brekhman e Dardymov definiram as seguintes características para uma substância adaptogénica: a) não tóxico para o consumidor; b) possui propriedades farmacológicas não específicas e actua aumentando a resistência do organismo a uma variedade de factores adversos biológicos, químicos ou físicos; c) deve ter uma acção reguladora, normalizando os diversos sistemas corporais do consumidor. ^{17, 22}

São por demais conhecidas substâncias com acções tónicas e estimulantes. A principal diferença dos adaptogénicos decorre do facto de, ao contrário dos estimulantes, promoverem um aumento a capacidade de trabalho que não é seguido da diminuição da mesma. Além disso, não possuem um mecanismo de acção específico, isto é, actuam, principalmente ao nível da regulação metabólica de diversos elementos constituintes do sistema de resposta ao stress. Assim sendo, o consumo destas substâncias não está destinado ao tratamento de uma doença ou sintoma em concreto, mas antes à prevenção destes, bem como à melhoria do estado geral de saúde. ^{17, 22}

As moléculas biologicamente activas que exercem um efeito adaptogénico são normalmente compostos fenólicos ou terpenóides. Os compostos fenólicos (fenilpropanóides e derivados de feniletano) são estruturalmente semelhantes às catecolaminas, enquanto os terpenóides se assemelham aos corticosteróides endógenos. ²²

A maioria das plantas possui estas substâncias, em maior ou menor quantidade, que, noutro tipo de infusões, favorecem a acção pretendida. Neste capítulo são abordadas duas plantas (Eleuterococo e Ginseng) das quais se podem obter infusões com efeitos adaptogénicos, ou seja, não se observa um efeito específico (estimulante ou calmante), mas sim, a médio ou longo prazo, uma melhoria do estado geral.

ELEUTEROCOCO

Espécie: *Eleutherococcus senticosus* Maxim. ³

Nome vulgar: Ginseng-siberiano ³



Imagem 2 - Ilustração de folhas, flores e frutos de Eleuterococo

Partes utilizadas: Raízes ^{3, 23}

Compostos isolados: Eleuterósidos, eleuteranos, derivados fenilpropanóicos, saponinas triterpénicas, vitaminas. ^{2, 3, 23}

Indicações: Imunoestimulante e tónico revigorante físico e psíquico.³

Usos aprovados pela Comissão E: Tónico em casos de fadiga ou declínio da capacidade de trabalho e concentração. ³

Preparação da infusão: 2 – 3g em 150ml de água, por dia. ²³

As raízes secas de *Eleutherococcus senticosus*, um arbusto que pode atingir cerca de 3 metros de altura, muito comum no Oriente (China, Coreia e Japão), são utilizadas na medicina tradicional chinesa, por se considerarem como capazes de fomentar energia. ²

Estudos farmacológicos com extractos de eleuterococo começaram a ser realizados por cientistas russos, nos anos 50. ⁵

Em muitos casos foram comprovadas as suas propriedades adaptogénicas, através da avaliação de diversos parâmetros como resistência a hipoxémia em alturas elevadas, capacidade de suportar situações que induzem enjojo do movimento, parâmetros hematológicos em dadores de sangue, adaptação a ambientes com altas temperaturas, entre outros. ⁵

Vários outros estudos comprovaram a acção adaptogénica do eleuterococo e os seus efeitos positivos sobre insónia, fadiga, instabilidade emocional, entre outros. ²

Embora sejam necessários mais estudos para apurar as substâncias com efeitos clínicos desta planta, como em muitos outros casos, estes dependem da acção sinérgica dos fitoquímicos, devendo, portanto, considerar-se o extracto como sendo o princípio activo. ²³

O consumo de eleuterococo deve ser moderado em doentes com problemas cardiovasculares, pois pode potenciar taquicardias e aumento da tensão arterial. Por vezes, a insónia é também referida como efeito negativo. ²

GINSENG

Espécie: *Panax ginseng* C. A. Mayer. ³

Nome vulgar: Ginseng-coreano; Ginseng-chinês ³



Imagem 3 - Planta de Ginseng

Partes utilizadas: Raízes principais, com pelo menos 4 anos. ^{2, 3}

Compostos isolados: saponinas terpenóides (ginsenósidos). ^{3, 5, 24}

Indicações: Adaptogénico, revigorante físico e psíquico. ³

Usos aprovados pela Comissão E: Fadiga e debilidade; Para aumentar a capacidade de trabalho e concentração. ³

Preparação da infusão: 1g a 2g de raíz por chávena (cozimento), uma chávena de manhã. ³

Panax ginseng é utilizado há milhares de anos no Oriente para revigorar o corpo e a mente e aumentar o “Qi” (energia).^{2, 24}

Esta planta, originária da região chinesa da Manchúria e da Coreia, é um arbusto com cerca de 50cm de altura, folhas verde escuras verticiladas e pequenas flores verdes que originam bagas vermelhas.⁴

A parte utilizada é a raiz com 4 a 6 anos, depois de removida a camada exterior. A raiz é depois seca, podendo originar ginseng vermelho ou branco, conforme seja submetida a vapor de água antes de seca ou não.^{3, 4}

Os seus constituintes activos são numerosos saponósidos triterpénicos tetracíclicos polihidroxiados, denominados ginsenósidos, que apresentam variadas acções fisiológicas, desde anti-inflamatória ou controlo do metabolismo lípidico, até estimulante do SNC e protectora contra o *stress* físico e psicológico.^{2, 3, 24, 25}

Ao nível do sistema nervoso central, o ginseng tanto apresenta efeitos estimulantes como inibitórios, dependendo do tipo de ginsenósidos presentes em maior quantidade. Estudos *in vitro* indicam que os ginsenósidos regulam vários tipos de canais iónicos nas células neuronais, alterando a disponibilidade de neurotransmissores no sentido do equilíbrio.^{24, 25, 26}

A actividade adaptogénica do ginseng encontra-se comprovada clinicamente, e deve-se essencialmente à sua acção sobre o eixo hipotálamo-hipófise-cortex supra-renal-. Já os seus efeitos positivos sobre as capacidades cognitivas devem-se à acção directa do extracto sobre o hipocampo.^{3, 26}

Embora o efeito demore algumas semanas a estabelecer-se, é importante ter em conta que o uso continuado de ginseng origina o “síndrome de abuso de ginseng”, caracterizado por nervosismo, insónia, aumento da tensão arterial, urticária e diarreia matinal.^{2, 3, 4}

Devido ao grande número de efeitos fisiológicos do ginseng, bem como à possível interferência com as enzimas do citocromo P450, existem algumas contra-indicações e interacções medicamentosas. Em casos de gravidez ou aleitação, historial de hipertensão, insónia e

taquicárdia, hiperestrogenismo, infecções e febre, deve evitar-se o consumo de ginseng. As principais interacções possíveis ocorrem com anti-coagulantes, anti-depressivos, hipoglicemiantes orais, suplementos de estrogénios, insulina e cafeína.^{2, 3, 26}

INFUSÕES COM ACÇÃO ANSIOLÍTICA E ANTI-DEPRESSIVA

As alterações no sistema nervoso central manifestam-se muitas vezes por estados de ansiedade, depressão, insónia, entre outros, que condicionam, por vezes de forma grave, a vida da pessoa afectada. ²⁷

Os fármacos inibitórios do sistema nervoso central actuam essencialmente ao nível do sistema gabaérgico, facilitando a libertação de GABA (ácido γ -aminobutírico) na fenda sináptica. Este neurotransmissor diminui a actividade nervosa, reduzindo a ansiedade. ¹⁰

Entre os fármacos mais utilizados no tratamento da ansiedade encontram-se as benzodiazepinas. Apesar de serem fármacos relativamente seguros, apresentam alguns efeitos secundários que justificam a procura de alternativas. ¹⁰

Em situações ligeiras, porém, esses estados podem ser aliviados com recurso a algumas infusões de plantas com propriedades calmantes. ⁶

Apesar a incerteza no que diz respeito aos principais mecanismos de acção e aos componentes activos desta infusões, o seu uso é generalizado, baseado em muitos séculos de utilização tradicional, e relativamente seguro. ¹

Existem numerosas plantas às quais se atribuem propriedades ansiolíticas ou sedativas. Nesta monografia são abordadas as plantas cuja utilização está mais fundamentada em estudos científicos, tais como a Valeriana, Lúpulo, Melissa e Passiflora.

É também referido o hipericão por dele se obterem infusões com acção anti-depressiva comprovada.

VALERIANA

Espécie: *Valeriana officinalis* L.³

Nome vulgar: Valeriana selvagem; erva-dos-gatos.³



Imagem 4 - Ilustração das diferentes partes da planta de Valeriana

Partes utilizadas: Rizomas e raízes. ³

Compostos isolados: Sesquiterpenos, lignanas, flavonóides, valepotriatos. ^{2, 3, 28}

Indicações: Sedativo, relaxante muscular e indutor do sono.³

Usos aprovados pela Comissão E: Agitação, insónia devida a problemas nervosos. ³

Preparação da infusão: 1 a 3g de raíz seca por chávena, até 3 vezes por dia. Para ajudar a adormecer, tomar uma chávena cerca de uma hora antes de deitar, e, se necessário, uma chávena durante a tarde. ^{3, 28}

É uma planta originária da Europa e Norte da Ásia caracterizada por caules rectos e estreitos, encimados por flores pequenas e numerosas, de coloração branca, rosa ou roxa, de aroma doce, que surgem em Junho. A raiz é castanha clara e apresenta um forte odor depois de seca. ^{3, 4, 29, 30}

As propriedades sedativas do extracto aquoso são conhecidas há milhares de anos, e a sua utilização já era recomendada no ano 78 da nossa era por Dioscórides, um médico grego. Está comprovado em humanos que reduz o tempo de latência do sono, apesar de ainda não ser concretamente conhecido o mecanismo de acção. ^{1, 2, 28, 29}

Uma das hipóteses apresentadas está relacionada com o sistema gabaérgico, e baseia-se na capacidade dos constituintes do extracto de removerem 3H-muscimol (um análogo do GABA) do seu local de ligação ao receptor pós-sináptico gabaérgico. Considera-se que a concentração de GABA no extracto é suficiente para esta acção *in vitro*, no entanto, ainda não foi identificado o ou os compostos responsáveis por esta acção *in vivo*, uma vez que o GABA não passa a barreira hemato-encefálica. ^{28, 29, 32}

Outra hipótese envolvendo o sistema gabérgico prende-se com a possibilidade de o extracto aquoso promover a libertação de GABA na fenda sináptica, ao mesmo tempo que inibe a sua recaptação. ²⁸

O efeito sedativo da infusão não se deve, ao contrário do que se pensava, aos constituintes do óleo essencial, nem aos valepotriatos, pois estes sofrem degradação muito rápida e não se encontram presentes na constituição de um extracto aquoso. No entanto, os seus produtos de degradação (baldrinal e homobaldrinal) possuem alguma acção sedativa. ^{2, 4, 29}

Entre os compostos que poderão contribuir para o efeito sedativo da Valeriana encontram-se os ácidos valerénicos e o valerenal, podendo ainda haver sinergismo com outros compostos não activos. No extracto aquoso podem também encontrar-se aminoácidos com acção sobre o sistema nervoso central, além do GABA, tais como serina, glutamato e asparagina, entre outros. ^{2, 4, 32}

Uma vez que não foi ainda identificado um constituinte responsável pelo efeito sedativo do extracto aquoso de rizoma de valeriana, deve considerar-se o extracto completo como princípio activo. ²⁸

Apesar dos seus efeitos terapêuticos, o extracto poderá apresentar alguns efeitos colaterais, dos quais se destacam cefaleias, tonturas, prurido e distúrbios gastrointestinais, causados pela utilização de doses elevadas e por longos períodos de tempo. ³³

Tendo em conta o tipo de acção da Valeriana, considera-se possível que haja potenciação dos efeitos sedativos de medicamentos que actuem sobre o sistema gabaérgico. ²

MELISSA

Espécie: *Melissa officinalis* L. ^{3, 34}

Nome vulgar: Erva-cidreira ³



Imagem 5 - Folhas de Erva-cidreira

Partes utilizadas: Folhas secas. ^{3, 34}

Compostos isolados: Flavonóides, monoterpenos, derivados sesquiterpénicos e triterpénicos, fenilpropanóides (derivados do ácido hidroxicinâmico e ácido rosmarínico). ^{3, 34}

Indicações: Nervosismo, insónias, palpitações nervosas. ^{3, 34}

Usos aprovados pela Comissão E: Sedativo. ³

Preparação da infusão: 1,5g a 4,5g por chávena, 3 vezes por dia. ^{3, 34}

Melissa pertence a um género que inclui cinco espécies de ervas perenes nativas da Europa, Ásia central e Irão. Apesar de ter origem principalmente no sul da Europa, agora existe em todo o Mundo. ^{35, 36}

Físicamente, a erva-cidreira é uma planta perene erecta, que pode chegar a ter cerca de 5 metros de altura. Possui pares opostos de folhas ovais dentadas, lisas ou ligeiramente peludas. As flores são pequenas, de dois lábios, crescem em cachos, e podem ser de cor amarelo pálido, branca, rosada e raramente arroxeadas ou azuladas. ³⁵

Existem diversos escritos antigos acerca das propriedades revivificantes da erva-cidreira, como, por exemplo, o de John Evelyn, no século XVII, que diz “Balm is sovereign for the brain, strengthening the memory and powerfully chasing away melancholy”. Nos dias de hoje, o extracto de melissa é bastante utilizado como sedativo leve e ansiolítico. ^{2, 36}

Os seus possíveis constituintes activos incluem monoterpenos, aldeídos, flavonóides e compostos fenólicos (principalmente ácido rosmarínico e hidroxicinâmico). ^{5, 7, 36}

Estudos *in vitro* indicam que o possível mecanismo de acção deste extracto se encontra relacionado com a activação de receptores nicotínicos e muscarínicos do sistema colinérgico, e inibição da acetilcolinesterase devida a sinergias entre alguns compostos. Também foi demonstrada afinidade para o receptor GABA_A e inibição da enzima GABA-transaminase. ^{7, 36}

Diversos estudos comportamentais sugerem que o extracto de Melissa possui propriedades ansiolíticas consistentes e que a activação dos receptores colinérgicos é essencial para a melhoria da memória e da função cerebral. ^{7, 36, 37}

Embora se considere que, quando utilizado na dosagem correcta, o extracto de melissa não apresenta efeitos secundários, foram já relatados casos de palpitações, náuseas, diarreia, cefaleias e alterações no ECG. Existe também indicação de que o extracto poderá interferir com as hormonas tiroideias, reduzindo a estimulação da tiróide. ³⁵

LÚPULO

Espécie: *Humulus lupulus* L. ³

Nome vulgar: Lúpulo, erva-engatadeira, lúpulo. ³



Imagem 6 - Inflorescências de lúpulo

Partes utilizadas: Inflorescência feminina (chamada cone ou estróbilo), inteira e seca. ^{2, 3}

Compostos isolados: Flavonóides prenilados, constituintes amargos derivados do acilfloroglucinol (humulonas e lupulonas), monoterpenos, sesquiterpenos, taninos e procianidinas. ^{2, 3, 38}

Indicações: Síndrome ansio-depressiva, insónia. ³

Usos aprovados pela Comissão E: Ansiedade, insónia. ³

Preparação da infusão: 0,5g a 1g por chávena, 3 vezes por dia. ^{3, 38}

O lúpulo é uma planta perene, trepadeira, de crescimento rápido, que chega a atingir os 9 metros em cerca de 5 meses. As suas folhas são cordiformes, com as extremidades recortadas. ^{39, 40}

A descoberta das propriedades calmantes e sedativas dos estróbilos de lúpulo deu-se por acaso, ao observar-se que os operários que os colhiam se sentiam cansados, sem qualquer razão aparente. ³

Esta planta já era utilizada na Europa para regular a função gástrica, mas a partir da segunda metade do sec. XX iniciaram-se alguns estudos fitoquímicos no sentido de identificar e isolar os compostos farmacologicamente relevantes. ^{3, 39}

As principais classes de fitoquímicos presentes no lúpulo são os terpenos, os compostos amargos derivados do floroglucinol e chalconas, estando também presentes em quantidade flavonóides e catequinas. ^{39, 41}

Embora existam variados estudos acerca das propriedades ansiolíticas do lúpulo, a maioria explora a sua acção combinada com a de outras plantas, maioritariamente a valeriana. Nestes casos, observam-se resultados positivos no que respeita à eficácia e tolerância da combinação em relação a um fármaco benzodiazepínico. ³⁹

O mecanismo de acção e os constituintes responsáveis pela acção de lúpulo não estão ainda clarificados por estudos científicos. Os estudos clínicos efectuados limitam-se apenas à verificação da presença ou ausência de efeito. ^{2, 39}

Apesar disso, um mecanismo de acção sugerido refere a acção agonista de um composto flavonóide, o xanto-humol, sobre os receptores do GABA_A, o que favoreceria um efeito ansiolítico. ²

Não existe referência a toxicidade do lúpulo, sendo que as avaliações feitas em ratinhos indicam que a DL₅₀ para o extracto de lúpulo por via oral é de 500mg/kg a 3500mg/kg. No que diz respeito a interacções, existe uma referência de que pode haver inibição do CYP₄₅₀ pelos flavonóides prenilados presentes no extracto. ²

PASSIFLORA

Espécie: *Passiflora incarnata* L. ³

Nome vulgar: Passiflora; maracujá; flor-da-paixão. ^{2,3}



Imagem 7 - Parte aérea florida da Passiflora

Partes utilizadas: Partes aéreas secas ²

Compostos isolados: Flavonóides (vitexina); alcalóides indólicos; maltol. ²

Indicações: Insónia; ansiedade. ^{2,3}

Usos aprovados pela Comissão E: agitação de origem nervosa. ³

Preparação da infusão: Uma colher de sobremesa por chávena, três chávenas por dia. ³

Passiflora incarnata é uma planta trepadeira perene, indígena da América. As folhas alternas, com 6 a 15 cm de comprimento e largura, possuem 3 lobos e margens finamente serrilhadas. As flores possuem uma beleza exótica, com 5 pétalas de cor lavanda-pálida ou branca e 5 sépalas. As partes reprodutivas são curiosamente dispostas e acrescentam beleza à flor. ⁴²

Os constituintes activos da passiflora não estão ainda definidos, pois não há acordo se os seus efeitos sedativos e ansiolíticos serão devidos só aos flavonóides ou também aos alcalóides e ao maltol. ^{2, 43}

Estudos realizados em modelos animais demonstraram a eficácia dos extractos de passiflora contra convulsões induzidas. Este efeito é inibido pelo antagonista do local de ligação das benzodiazepinas Ro 15-1788, o que sugere o envolvimento do receptor GABA_A no mecanismo de acção. ⁴⁴

Diversos ensaios clínicos indicam os efeitos positivos do extracto de passiflora sobre a ansiedade, tanto contra placebo como em comparação com benzodiazepinas. ^{2, 43, 44}

Os extractos de passiflora são considerados seguros, tendo sido apenas relatados raros casos de hipersensibilidade. ^{2, 43}

HIPERICÃO

Espécie: *Hypericum perforatum* L.³

Nome vulgar: Erva-de-são-João, Hipérico³



Imagem 8 - Parte aérea florida de Hipericão

Partes utilizadas: Partes aéreas floridas secas ^{3,4,45}

Compostos isolados: Derivados do florglucinol (hiperforina e ad-hiperforina), naftodiantronas (hipericina, pseudo-hipericina, iso-hipericina e proto-hipericina), flavonóides, procianidinas. ^{2,3,4,45}

Indicações: Ansiedade, depressão e agitação.³

Usos aprovados pela Comissão E: Internamente, depressões e ansiedade. ³

Preparação da infusão: Cerca de 1 a 2g de sumidades floridas por chávena, duas vezes por dia. ^{2, 3,45}

O hipericão é uma das plantas medicinais mais estudadas e mais bem documentadas.

É originário de regiões temperadas da Europa, Ásia e África, tendo sido também introduzido nos Estados Unidos da América. ^{4, 46}

A planta pode chegar aos 90 cm de altura, com ramificações opostas. As folhas são opostas e sésseis, possuindo numerosos pontos translúcidos e alguns pontos glandulares pretos. As suas flores amarelas, de cinco pétalas, formam um cacho no topo e possuem também pontos glandulares pretos. Estes pontos são cavidades secretoras que contêm hipericina, que origina a sua cor escura. Após a colheita, a planta deve ser seca imediatamente para evitar a degradação dos seus constituintes activos. ^{4,47}

Extractos de hipericão já vêm sendo utilizados medicinalmente desde a Grécia Antiga, e contêm diversos constituintes bioactivos, tais como compostos fenólicos, flavonóides, derivados do fluroglucinol e naftodiantronas. ^{7,45}

O seu uso tradicional baseia-se essencialmente nas suas propriedades anti-inflamatórias e anti-microbianas no tratamento de feridas, no entanto, nos últimos anos, tem despertado o interesse pela sua acção anti-depressiva e sobre sintomas psíquicos da menopausa. ^{2, 47, 48}

Existem diversos estudos clínicos que comprovam a acção anti-depressiva do hipericão, tanto por comparação com placebo como com anti-depressivos convencionais (imipramina, fluoxetina). ^{2, 5, 49}

Considera-se que o seu mecanismo de acção ao nível do sistema nervoso central (SNC) se deve à presença de hipericinas e hiperforinas, associadas a outros compostos como os flavonóides. O extracto inibe a recaptação de norepinefrina, serotonina e dopamina ao nível da sinapse, um mecanismo semelhante ao dos anti-depressivos tricíclicos, afectando também a recaptação do GABA e do L-glutamato. Esta acção é explicada por um mecanismo de alteração da membrana neuronal e aumento da concentração intracelular de sódio. ^{2,4,7,49}

Como monofármaco, o hipericão apresenta um bom perfil de segurança. No entanto, são de sublinhar os possíveis efeitos secundários e as variadas interacções farmacológicas características do consumo do seu extracto.

O principal efeito secundário deve-se à fototoxicidade induzida pelas hipericinas, que, quando administradas em doses elevadas, podem originar lesões dermatológicas após exposição solar. Também foram relatadas reacções adversas gastrintestinais, reacções alérgicas e fadiga. ^{2, 50}

O maior risco associado ao consumo de extractos de hipericão decorre da utilização concomitante com outros medicamentos. As interacções farmacológicas podem ser farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. ⁵¹

As interacções farmacocinéticas devem-se ao facto de o hipericão ser um indutor do complexo enzimático citocromo P450, particularmente do CYP3A4, responsável pela metabolização e eliminação de grande parte dos fármacos, a nível hepático e intestinal. A hiperforina, ao estimular o receptor X dos pregnanos, induzindo a expressão do CYP3A4, favorece a eliminação dos fármacos, diminuindo o seu tempo de semi-vida e consequentemente a sua capacidade de actuar biologicamente. Além disso, ocorre também activação da glicoproteína-P, que impede a absorção de alguns xenobióticos. ^{49, 50, 51, 52}

Os fármacos mais importantes afectados por esta interacção são as ciclosporinas, contraceptivos orais, anti-depressivos, teofilina, digoxina, varfarina, indinavir, antidiabéticos orais. ^{49, 50, 51, 52}

As interacções farmacodinâmicas prendem-se com o próprio mecanismo de acção do extracto e dos medicamentos, e resultam essencialmente num excesso de serotonina na fenda sináptica, o que origina sintomas como alterações do estado mental, tremor, cefaleias e mialgias. Esta interacção ocorre com medicamentos que também promovem o aumento de serotonina na sinapse, como os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os da serotonina e noradrenalina (ISRSN), resultando de um efeito aditivo. ^{49, 50, 51, 52}

CONCLUSÃO

Há milhares de anos que as plantas são utilizadas medicinalmente. No Oriente essa tradição sempre se manteve, enquanto na Europa e América só mais recentemente tem aumentado a sua popularidade. ^{6, 53}

Existe um grande número de infusões de plantas às quais são atribuídas propriedades ansiolíticas, mas são poucas aquelas que apresentam acção comprovada. Além disso, é difícil estabelecer qual ou quais os componentes responsáveis pela acção benéfica da infusão, pois, na grande maioria das vezes, actuam em sinergia.

Por serem de muito fácil acesso, preparação simples e, usualmente, agradáveis de ingerir, as infusões de plantas são uma óptima forma de conseguir controlar alguma ansiedade pontual ou casos menores de depressão. Algumas infusões com propriedades adaptogénicas trazem ainda efeitos benéficos a longo prazo, pelo que as suas vantagens podem ser aproveitadas durante determinado período de tempo.

É importante ainda assinalar que estes produtos não sofrem um controlo de qualidade restrito e que, por vezes, duas plantas da mesma espécie podem não ter a mesma composição química e, portanto, não originar o mesmo efeito fisiológico (ver quimiotipos, pag.6). Pode ainda ocorrer que duas plantas sejam do mesmo género, mas não da mesma espécie, e os seus constituintes não sejam os mesmos. A ausência de fiscalização sobre este tipo de produtos, e a falta de formação de quem os dispensa, leva a que ocorram por vezes erros de dispensa e de administração. ²

Apesar da existência da medicina tradicional e da sua utilização continuada ao longo de séculos, ainda não é oficialmente reconhecida em muitos países. Isto acontece devido à falta de critérios metodológicos para avaliar este tipo de medicina. Além disso, embora exista bastante material publicado sobre pesquisas nesta área, são necessários estudos completos sobre segurança e eficácia das plantas utilizadas. ⁵⁴

Na Europa, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) criou o Herbal Medicinal Products Committee (HMPC), com o objectivo de auxiliar a harmonização dos procedimentos e disposições relativas aos medicamentos à base de plantas.⁵³

Ainda assim, existe pouca informação correcta à disposição da maioria da população, que continua a acreditar que tudo o que é de origem natural “se não fizer bem, mal também não faz”. Esta ideia não só é errada, como também é perigosa, pois existem produtos naturais que, devido às suas acções fisiológicas, podem apresentar efeitos indesejáveis ou interacções medicamentosas.⁵⁴

É importante ainda assinalar que estes produtos não sofrem um controlo de qualidade restrito e que, por vezes, duas plantas da mesma espécie podem não ter a mesma composição química e, portanto, não originar o mesmo efeito fisiológico (ver quimiotipos, pag.6). Pode ainda ocorrer que duas plantas sejam do mesmo género, mas não da mesma espécie, e os seus constituintes não sejam os mesmos. A ausência de fiscalização sobre este tipo de produtos, e a falta de formação de quem os dispensa, leva a que ocorram por vezes erros de dispensa e de administração.²

A medicina tradicional é muito útil quando correctamente utilizada no tratamento de afecções menores, e poderia ser mais segura e eficaz se existisse mais legislação acerca da identificação das plantas utilizadas, da padronização dos constituintes activos e do conteúdo de impurezas.

BIBLIOGRAFIA

1. Petrovska BB.; "Historical review of medicinal plants' usage"; Phcog Rev (edição on-line - consultado em: Junho de 2012);6:1-5. Disponível em: <<http://www.phcogrev.com/text.asp?2012/6/11/1/95849>>.
2. Proença da Cunha, A.; Teixeira, F.; Pereira da Silva, A.; Rodrigues Roque, O.; Plantas na terapêutica, farmacologia e ensaios clínicos; Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007.
3. Proença da Cunha, A.; Pereira da Silva, A.; Rodrigues Roque, O.; Plantas e produtos vegetais em fitoterapia; 2ªEd.; Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2006.
4. Samuelsson, Gunnar; Drugs of natural origin; 5ªEd.; Suécia: Swedish Pharmaceutical Press, 2004.
5. Barnes J; Anderson LA; Phillipson JD; Herbal Medicines (Versão electrónica); Pharmaceutical Press; 2º Edição, 2005.
6. Coleta, M.; Caracterização fitoquímica e neurofarmacológica de plantas usadas na medicina popular pelas suas propriedades sedativas; Coimbra, 2008.
7. Kennedy, David O.; Wightman, Emma L.; "Herbal Extracts and Phytochemicals: Plant Secondary Metabolites and the Enhancement of Human Brain"; Adv. Nutr. 2: 32–50, 2011.

8. Agência Europeia do Medicamento - <<http://www.emea.europa.eu>>, consultado em Novembro de 2012.
9. Seeley, R.; Stephens, T.; Tate, P.; Anatomia e Fisiologia; 6ªEd.; Mc Graw-Hill, 2003.
10. Katzung, B.; Farmacologia básica e clínica; 10ªEd.; Brasil: Mc Graw-Hill, 2008.
11. Wink, M.; "Interference of alkaloids with neuroreceptors and ion channels"; Studies in natural products chemistry, Vol. 21; Atta-ur Rahman, Paquistão.
12. Sahelian, R.; Phenolic Compounds and Acids, benefit of phenols, consultado em Dezembro de 2012. Disponível em <<http://www.raysahelian.com/phenolic.html>>.
13. Dornas, W.C.; Oliveira, T.T.; Rodrigues-das-Dores, R.G.; Santos, A.F.; Nagem, T.J.; "Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo"; Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 28, n.3, p. 241- 249, 2007.
14. Machado, H.; Nagem, T. J.; Peters, V. M.; Sampaio Fonseca, C.; Toledo de Oliveira, T.; "Flavonóides e seu potencial terapêutico"; Bo. Cent. Biol. Reprod., Juíz de Fora. V.27, n.1/2, p. 33-39, 2008.
15. Wasowski, C.; Marder, M.; "Flavonoids as GABA_A receptor ligands: the whole story?"; Journal of Experimental Pharmacology, n.4, p.9–24, 2012.

16. Nagao, T.; Komine, Y.; Soga, S.; Meguro, S.; Hase, T.; Tanaka, Y.; Tokimitsu, I.; "Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men"; *Am J Clin Nutr*, n.81, p.122–9, 2005.
17. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Reflection paper on the adaptogenic concept; Doc. Ref. EMEA/HMPC/102655/2007 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.
18. Haskell, C.F.; Kennedy, D.O.; Milne, A.L.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B.; "The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood"; *Biological Psychology*, n.77, p.113 – 122, 2008.
19. Schneider, C.; Segre, T.; "Green Tea: Potential Health Benefits"; *Am Fam Physician*. n.79(7), p. 591-594, 2009.
20. Kakuda, T; "Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitivedysfunction"; *Pharmacological Research*, n.64, p. 162– 168, 2011.
21. Einother, S.; Martens, V.; Rycroft, J.; De Bruin, E.; "L-theanine and caffeine improve task switching but not intersensory attention or subjective alertness"; *Appetite*, n. 54, p.406 – 409, 2010.
22. Panossian, A.; Wikman, G.; "Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity"; *Pharmaceuticals*, n.3, p.188-224, 2010.

23. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); *Eleutherococcus senticosus* (Ruppr. et Maxim.) Maxim., radix; Assessment report for the developmet of a community monograph and for inclusion of herbal substance(s), prepatio(n)s or combinations thereof in the list, Doc. Ref. EMEA/HMPC/232403/2006 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.
24. Chen, C.; Chiou, W.; Zhang, J.; “Comparison of the pharmacological effects of Panax ginseng and Panax quinquefolium”; Acta Pharmacol Sin n.29 (9), p.1103–1108, 2008 .
25. Yuan, C.; Wang, C.; Wicks, S.M.; Qi, L.; “Chemical and pharmacological studies of saponins with a focus on American ginseng”; J Ginseng Res.; n.34(3); p.160–167; 2010.
26. Radad, K.; Gille, G.; Liu, L.; Rausch, W.; “Use of Ginseng in Medicine With Emphasis on Neurodegenerative Disorders”; Journal of Pharmacological Sciences, 2006.
27. Barlow, David H.; “Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory”; American Pshycologist 1247 – 1263, 2000.
28. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix; Doc. Ref. EMEA/HMPC/167391/2006 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.

29. Murti, K.; Kaushik, M.; Sangwan, Y.; Kaushik, A.; "Pharmacological properties of *Valeriana officinalis* – a review"; *Pharmacologyonline*, n.3, p.641-646, 2011.
30. Erlich, Steven D.; Valerian; University of Maryland Medical Center – consultado em Junho de 2012. Disponível em <<http://www.umm.edu/altmed/articles/valerian-000279.htm>>.
31. Cavadas, C. et al.; "*In vitro* study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their aminoacids on GABA_A receptor in rat brain"; *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 45(II), n.7, p.753-755, 1995.
32. Snodgrass, R. S.; "Use of ³H-muscimol for GABA receptor studies"; *Nature*, n.273, 392 – 394, 1978. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v273/n5661/abs/273392a0.html>>.
33. Office of Dietary Supplements; "Dietary Supplement Fact Sheet: Valerian"; National Institutes of Health; Disponível em: <<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional/#en25>>.
34. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Assessment report on *Melissa officinalis* L., *folium*; Doc. Ref. EMEA/HMPC/5342/2007 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.
35. Meyers, M.; Lemon Balm: an Herb Society of America Guide; Ohio, 2007.

36. Kennedy, D.; Scholey, A. "The Psychopharmacology of European Herbs with Cognition-Enhancing Properties"; *Current Pharmaceutical Design*, n. 12, p.4613-4623, 2006.
37. Julien, C.; Ibarra, A.; Nicolas, F.; Roller, M.; Sukkar, S.G.; "Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances"; *Mediterr J Nutr Metab*, n.4, p.211–218, 2011.
38. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Assessment report on *Humulus lupulus* L., *flos*; Doc. Ref. EMEA/HMPC/513618/2006 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.
39. Zanolli, P.; Zavatti, M.; "Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L."; *Journal of Ethnopharmacology*, n.116, p.383–396, 2008
40. Coelho de Sousa, M.J.; "Obtenção de plantas de *Humulus lupulus* L. resistentes a vírus"; Tese de Doutorado em Biotecnologia Vegetal, 2005.
41. Zanolli, P.; Rivasi, M.; Zavatti, M.; Brusiani, F.; Baraldi, M.; "New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L."; *Journal of Ethnopharmacology* n.102, p.102–106, 2005.
42. Immel, D.; "Purple Passionflower"; *Plant Guide*, United States Department of Agriculture, Natural Resources Conservation Service, National Plant Data Center, 2003; consultado em Janeiro de 2013. Disponível em: < Purple Passionflower"; *Plant Guide*, United States Department of Agriculture, Natural>.

43. Garner-Wizard, M.; “Re:Review of Recent Research on Passionflower”; HerbClip Online; American Botanical Council. Consultado em Janeiro de 2013. Disponível em: <<http://cms.herbalgram.org/herbclip/249/review43677.html>>.
44. Elsas, S.-M., et al; “Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method”; Phytomedicine, n.17(12), p. 940–949, 2010.
45. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Assessment report on *Hypericum perforatum* L., *herba*; Doc. Ref.: EMA/HMPC/101303/2008 - consultado em Novembro de 2012. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu>>.
46. Barnes, J.; Anderson, L.A.; Phillipson, D.; “St John’s wort (*Hypericum perforatum* L.) : a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties”; Journal of Pharmacy and Pharmacology, n.53, p.583 – 600, 2001.
47. Vattikuti, R.; Ciddi, V.; “An overview on *Hypericum perforatum* Linn”; Natural Product Radiance, n.4(5), p.368 – 381, 2005.
48. Diniz, A.C.; Astarita, L.; Santarém, E.; “Alteração dos metabólitos secundários em plantas de *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) submetidas à secagem e ao congelamento”; Acta bot. bras., n.21(2), p.443-450, 2007.

49. Zanolli, P.; "Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort"; *CNS Drug Rev.*, n.10(3), p.203-218, 2004.
50. Di Carlo, G.; Borrelli, F.; Ernst, E.; Izzo, A.; "St John's wort: Prozac from the plant kingdom"; *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol.22, n.6, 2001.
51. Geraldine Dias, M.; Salgueiro, L.; "Interacções entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos"; *Revista de Fitoterapia*, n.9 (1), p. 5-22, 2009.
52. Borrelli, F.; Izzo, A.; "Herb-Drug Interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an Update on Clinical Observations"; *The AAPS Journal*, Vol. 11, n. 4, p.710 – 727, 2009.
53. World Health Organization, "General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine"; consultado em Janeiro de 2013. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf>.
54. Ernst, E.; "Harmless Herbs? A Review of the Recent Literature"; *The American Journal of Medicine*, Vol.104, p.170 – 178, 1998.