

Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais

Francisca C. F. Sousa,^{*,1} Carla T. V. Melo,¹ Maria C. O. Citó,¹ Francisca Helvira Cavalcante Félix,¹ Silvânia M. M. Vasconcelos,¹ Marta M. F. Fonteles^{1,2}, José Maria Barbosa Filho,³ Glauce S. B. Viana¹

¹Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo 1127, 60430-270 Fortaleza-CE, Brasil,

²Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Rua Capitão Francisco Pedro 1210, 60431.327 Fortaleza-CE, Brasil,

³Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Caixa Postal 5009, 58051-970 João Pessoa-PB, Brasil,

RESUMO: A procura de novos agentes terapêuticos provenientes de plantas medicinais para doenças psiquiátricas tem progredido significativamente na última década. Isso reflete num grande número de preparações herbárias para as quais o potencial psicoterapêutico tem sido avaliado em diversos modelos animais. O intuito desta revisão é fornecer uma ampla visão das plantas medicinais que apresentam efeitos terapêuticos significantes em modelos animais de doenças psiquiátricas, especificamente os distúrbios da ansiedade. Um considerável número de constituintes herbários cujos efeitos comportamentais e ações farmacológicas têm sido bem caracterizados podem ser bons candidatos para futuras investigações que podem resultar em uso clínico, merecendo, portanto, uma maior atenção em estudos posteriores.

Unitermos: Plantas medicinais, distúrbios da ansiedade, modelos animais de ansiedade.

ABSTRACT: "Medicinal plants and their bioactive constituents: A scientific review of bioactivity and potential benefits in the anxiety disorders in animal models". A search for novel pharmacotherapy from medicinal plants for psychiatric illnesses has progressed significantly in the past decade. This is reflected in the large number of herbal preparations for which psychotherapeutic potential has been evaluated in a variety of animal models. The aim of this review is to provide an overview of medicinal plants that have significant therapeutic effects in animal models of psychiatric illnesses, specifically anxiety disorders. A considerable number of herbal constituents whose behavioral effects and pharmacological actions have been well characterized may be good candidates for future investigations that may result in clinical use, thus deserving increased attention in future studies.

Keywords: Medicinal plants, anxiety disorders, animal models of anxiety.

INTRODUÇÃO

O uso dos produtos naturais iniciou-se há milhares de anos por populações de vários países com o intuito de tratar diversas patologias. Eram utilizados pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos. As plantas medicinais têm um importante papel na saúde mundial. Apesar dos grandes avanços observados na medicina moderna, nas últimas décadas, elas continuam sendo utilizadas e, estima-se que, cerca de 25% a 30% de todas as drogas avaliadas como agentes terapêuticos são derivados de produtos naturais (Calixto, 2005; Veiga-Junior & Mello, 2008).

No Brasil, o uso das plantas medicinais foi disseminado principalmente pela cultura indígena. É

um país rico em diversidade cujo território possui cinco principais biomas sendo designados como floresta amazônica, cerrado, mata atlântica, pantanal e caatinga. Portanto, é uma rica fonte de produtos terapêuticos. No entanto, este potencial para a descoberta de plantas como fonte de novas drogas é pobremente explorado ou regulamentado, contrastando com o que ocorre em países como Alemanha, Estados Unidos e Canadá (Calixto, 2000; Rates, 2001; Veiga-Junior, 2008).

No final do século passado, mais especificamente nos anos 60, ocorreu nos países desenvolvidos iniciando pela Alemanha, França e Reino Unido, e posteriormente difundindo-se para outros países da Europa e América do Norte, um interesse maior pela fitoterapia e, ao invés de utilizar a infusão, cozimento ou tintura dos fármacos

vegetais, passam a usar formas farmacêuticas mais elaboradas, como os comprimidos, cápsulas e geléias (Cunha et al., 2003). Este interesse surgiu principalmente devido às populações acreditarem que os fitoterápicos são isentos ou possuem poucos efeitos colaterais, e que são aparentemente eficazes nos casos onde a medicina tradicional não alcançou resultados esperados, o que nem sempre é confirmado pelas pesquisas científicas que avaliam a eficácia e a segurança assim também como a garantia de qualidade na produção (Calixto, 2000; Carvalho et al., 2008).

A busca da população por estas plantas incentivou os pesquisadores e a indústria farmacêutica a investirem mais nas pesquisas de novos fármacos. Com o objetivo de minimizar a carência de informações sobre plantas medicinais, pessoas de vários campos de conhecimento se agruparam formando equipes multidisciplinares de pesquisadores e, com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS) que realiza diversas reuniões internacionais, investigam melhores condições para manter a qualidade, a eficácia e a segurança desses medicamentos (Cunha et al., 2003; Soares et al., 2006). As principais ciências envolvidas são a botânica, a química e a farmacologia e, as que estão relacionadas aos costumes, cultura e utilização das plantas são a antropologia, a agronomia e a biotecnologia (Rates, 2001; Cunha et al., 2003).

A seleção de uma planta para estudo farmacológico é um passo muito importante. A escolha pode ser feita de várias maneiras através do uso tradicional, dos componentes químicos, da seleção randomizada ou da combinação de mais de um critério. A estratégia mais comum é o uso das fontes naturais na medicina popular, que é conhecida como etnofarmacologia (Rates, 2001; Carlini, 2003; Albuquerque & Hanazaki, 2006). Atualmente, muitas plantas que estão sendo estudadas são capazes de atuar no comportamento, humor, pensamento e sensações e, o entendimento de seus mecanismos de ação, segurança e eficácia, é um desafio para os pesquisadores (Carlini, 2003; Carlini et al., 2006).

Os distúrbios da ansiedade como, a ansiedade generalizada, os distúrbios do pânico, o transtorno obsessivo-compulsivo, as fobias ou o estresse pós-traumático, são os tipos mais comuns de doença mental no mundo e, se tornou uma área de pesquisa de grande interesse na psicofarmacologia. Os benzodiazepínicos estão entre os primeiros na linha de drogas que têm sido extensivamente utilizadas nos últimos 45 anos para tratar as diversas formas de ansiedade (Rabbani et al., 2007). Apesar dos benzodiazepínicos apresentarem benefícios bem descritos e caracterizados, os seus efeitos colaterais são predominantes, incluindo sedação, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e dependência física (Kaplan & Sadock, 2005). É devido a esses efeitos adversos que cerca de 43% dos pacientes que apresentam transtornos da ansiedade usam alguma forma complementar de terapia (Ernst, 2006) e, por isso, muitas companhias farmacêuticas estão conduzindo estudos

para encontrar alternativas medicinais que apresentem efeitos ansiolíticos mais específicos, como por exemplo, o tratamento com plantas medicinais.

Atualmente existe um grande número de plantas medicinais cujo potencial terapêutico tem sido estudado em uma variedade de modelos animais, e cujos mecanismos de ação tem sido investigados através de ensaios neuroquímicos. Estes estudos têm providenciado informações úteis para o desenvolvimento de novas farmacoterapias a partir dessas plantas para o tratamento dos distúrbios da ansiedade. Dessa forma, o objetivo desta revisão é reunir as plantas medicinais, seus extratos ou seus constituintes, que tem apresentado efeitos terapêuticos em modelos animais de ansiedade, e, seus prováveis mecanismos de ação.

COLETA DE DADOS

Os dados do presente trabalho foram coletados usando a literatura do portal eletrônico *PubMed*. Os trabalhos incluídos nesta revisão foram publicados em revistas indexadas, reconhecidas internacionalmente. As principais revistas foram *Journal of Ethnopharmacology*, *Phytoterapy Research*, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *Planta Medica*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *Phytomedicine*, entre outras (Figura 1A). Os trabalhos incluídos nesta revisão foram publicados no período entre 1987 e 2008 (Figura 1B) e as estruturas químicas das substâncias citadas neste trabalho estão na Figura 2.

A identidade de cada planta foi cuidadosamente verificada baseada na descrição dada nos trabalhos. Apenas aquelas plantas cujos extratos e/ou constituintes apresentaram claros efeitos comportamentais em modelos animais foram incluídos nesta revisão. Trinta e cinco plantas foram selecionadas através do seu efeito ansiolítico em cerca de 71 trabalhos publicados.

PLANTAS ANSIOLÍTICAS

Esta revisão lida com plantas medicinais que apresentaram efeitos sobre desordens no sistema nervoso central, especificamente os distúrbios da ansiedade. Contudo, devido a grande quantidade de plantas que pertence a essa categoria, nós decidimos selecionar algumas plantas e focar a nossa atenção sobre elas, levando em consideração a importância de tornar público os trabalhos de extrema relevância sobre algumas espécies que não são tão conhecidas e podem tornar-se, através de mais estudos, potenciais alvos na terapia da ansiedade. As plantas que têm sido extremamente estudadas quanto ao seu potencial ansiolítico e que foram objetos de muitos artigos publicados serão apenas citadas, com suas referências, para possível interesse dos leitores.

Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke
(Verbenaceae)

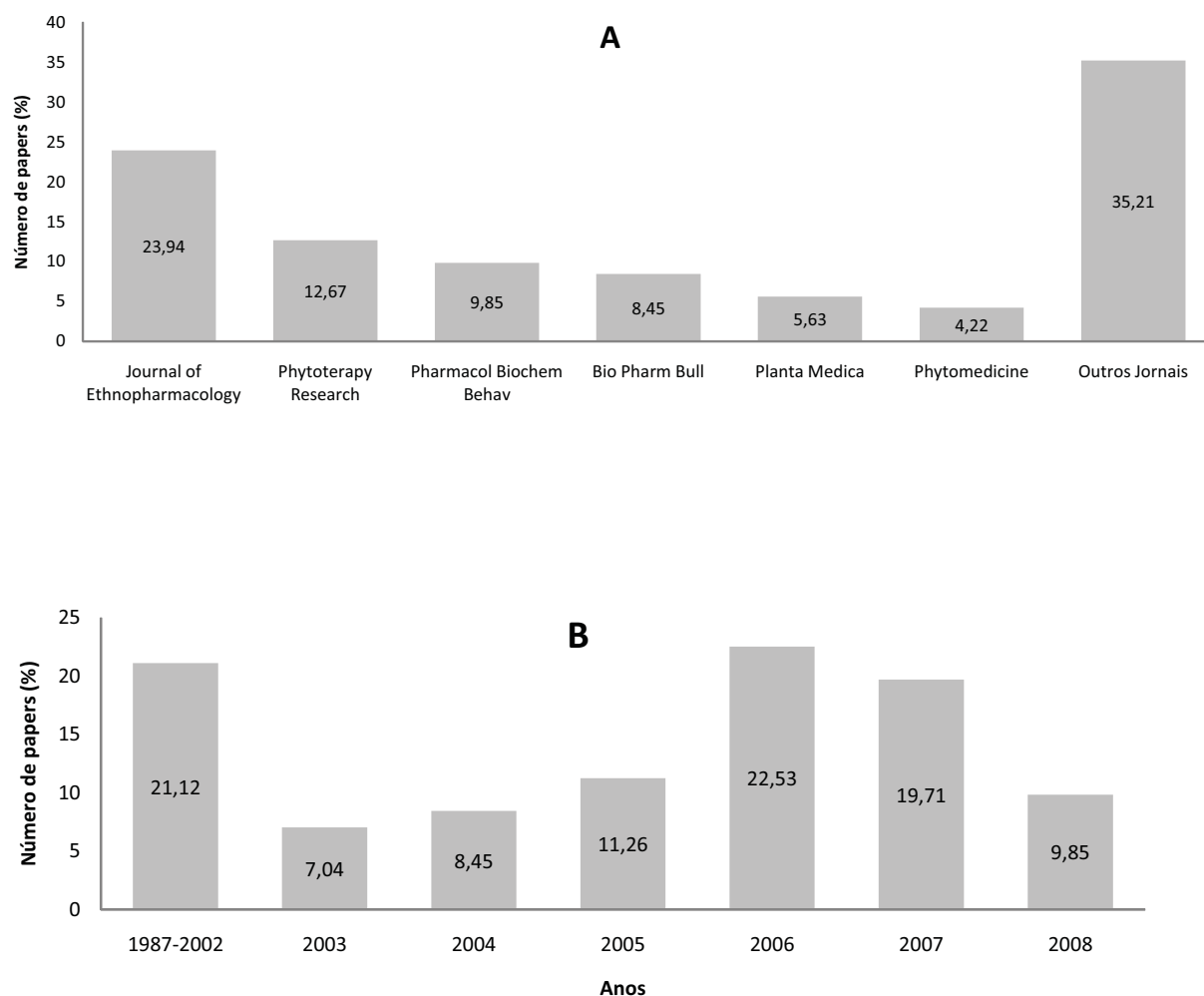


Figura 1. O número de *papers* revisados pertinentes a pesquisa de plantas medicinais com atividade ansiolítica distribuída em jornais (A) e em anos (B).

Camundongos tratados oralmente com o extrato hidro-etanólico, obtido das partes aéreas da planta, não alteraram a atividade locomotora ou a coordenação motora. Contudo, o extrato apresentou um aumento na percentagem de entrada e tempo gasto nos braços abertos no teste do *plus maze*. Além disso, os estudos de *binding* GABAérgico, específico para os receptores benzodiazepínicos, utilizando o radioligante [³H]-flunitrazepam, não foram afetados pelos componentes semi-purificados de *A. polystachya*. Esses resultados juntos levaram a conclusão de que esta planta apresenta efeito ansiolítico, desprovido de efeito sedativo, sendo o efeito ansiolítico mediado por outro mecanismo que não a modulação dos receptores GABA_A (Hellió-Ibarrola et al., 2006).

Além disso, um estudo com o extrato hidroalcoólico apresentou, em ratos, um efeito ansiolítico no teste do *plus maze*, mas em altas doses apresentou efeito sedativo no teste do campo aberto (Mora et al., 2005a).

Aniba riparia (Nees) Mez (Lauraceae)

Conhecida popularmente como “louro”, esta planta tem o centro da sua diversidade na Amazônia e nas Guianas, podendo estender-se para os Andes, as montanhas do norte da Venezuela e leste e sul do Brasil (Castelo-Branco et al., 2000). Do fruto verde desta planta foram isoladas alguns alcalóides, do tipo alcaloides, que foram chamadas de riparina I (éter metílico de *N*-benzoil tiramina) (1), riparina II (éter metílico de *N*-2-hidroxi-benzoil tiramina) (2) e riparina III (éter metílico de *N*-2,6-dihidroxi-benzoil tiramina) (3) em homenagem a planta (Barbosa-Filho et al., 1987; 1990; Thomas et al., 1994).

As riparinas I, II e III, quando tratadas por via oral e intraperitoneal em camundongos, aumentaram o número e o tempo de permanência dos braços abertos no teste do *plus maze* e aumentaram o número de *head dips* no teste do *hole board* sem, contudo, alterar a atividade locomotora no teste do campo aberto ou o número de quedas no teste do *rota rod* (Sousa et al., 2004; 2005;

2007; Melo et al., 2006). Estes resultados reunidos mostraram que as três substâncias isoladas da planta *A. riparia* apresentaram resultados semelhantes concluindo que as três apresentaram efeito ansiolítico, desprovidas de efeitos sedativo ou relaxante muscular, portanto, com menos efeitos colaterais que os benzodiazepínicos clássicos.

***Annona diversifolia* Saff. e *A. cherimolia* Miller (Annonaceae)**

O constituinte da planta *A. diversifolia*, palmitona (4), no teste do *plus maze* aumentou em cerca de 50 a 199% o tempo gasto nos braços abertos em todas as doses estudadas, mas diminuiu o número de *head dips* no teste do *hole board* e *rearing* no campo aberto. Contudo, não alterou a atividade ou a coordenação motora dos animais permitindo a conclusão do efeito ansiolítico, de forma diferente dos benzodiazepínicos clássicos (González-Trujano et al., 2006).

O extrato hexânico das folhas de *A. cherimolia* apresentou efeito ansiolítico nos testes comportamentais de esconder esferas e de evasão exploratória, mas não apresentou sedação no teste do campo aberto. Além disso, o extrato teve seu efeito ansiolítico revertido pela picrotoxina, um bloqueador do canal de cloreto ligado ao GABA e teve seu efeito ansiolítico facilitado quando houve uma associação de subdose do extrato e muscimol, um agonista seletivo do receptor GABA_A. Esses resultados mostraram que o efeito ansiolítico do extrato pode estar envolvido com os receptores GABA_A (López-Rubalcava et al., 2006). Uma separação cromatográfica mostrou que os principais constituintes do extrato hexânico são palmitone e beta-sitosterol e o estudo com algumas frações mostrou a presença de *beta*-cariofileno, *beta*-selineno, *alfa*-cubebeno e linalol, que são alguns componentes que podem explicar os efeitos desse extrato (López-Rubalcava et al., 2006).

***Apocynum venetum* L. (Apocynaceae)**

O extrato etanólico das folhas desta planta foi administrado oralmente em camundongos e seu efeito foi observado no testes comportamentais de campo aberto e *plus maze*. Os resultados mostraram que, no teste do *plus maze*, o extrato aumentou o número de entradas e a percentagem de tempo gasto nos braços abertos, mas não alterou a atividade locomotora no teste do campo aberto. O efeito ansiolítico do extrato foi revertido pelo flumazenil, um antagonista dos receptores benzodiazepínicos, mas não foi pelo WAY-100635, um antagonista dos receptores 5-HT_{1A} serotoninérgicos. Portanto, esses dados permitiram a conclusão de que o efeito ansiolítico do extrato se deve, principalmente, pela transmissão gabaérgica, como o diazepam, e não pela transmissão serotoninérgica, como a buspirona (Grundmann et al., 2007).

***Casimiroa edulis* La Llave (Rutaceae)**

O extrato aquoso das folhas de *C. edulis* aumentou a exploração dos ratos nos braços abertos do *plus maze* e diminuiu a locomoção no campo aberto, apresentando, portanto efeito ansiolítico e sedativo, de modo semelhante ao diazepam, necessitando de mais estudos para investigação do mecanismo de ação (Molina-Hernandez et al., 2004). Além disso, o extrato hidroalcoólico das folhas de *C. edulis*, em ratos causou uma considerável redução na locomoção e nas atividades exploratórias, mas aumentou a exploração dos braços abertos do *plus maze*, de modo semelhante ao diazepam e ao extrato aquoso. Em camundongos, o extrato hidroalcoólico também aumentou a exploração nos braços abertos do *plus maze*, mas não apresentou efeito nos testes do *hole board* e no teste de esconder esferas (Mora et al., 2005b) o que sugere um efeito semelhante ao diazepam, sendo portanto ansiolítica e sedativa.

***Cinnamomum cassia* Blume (Lauraceae)**

A espécie *C. cassia* é empregada na medicina popular no tratamento de dispepsia gástrica, problemas circulatórios e como antiinflamatório em países do ocidente e oriente (Yu et al., 2007). Estudos farmacológicos anteriores mostraram que o extrato etanólico possui propriedades hipoglicemiante (Barbosa-Filho et al., 2005), inibidor da enzima acetilcolinesterase (Barbosa-Filho et al., 2006a) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (Barbosa-Filho et al., 2006b). A importância dessa planta levou sua inclusão na primeira edição da Farmacopéia Brasileira em 1929 (Brandão et al., 2006).

O extrato etanólico de *C. cassia* foi administrado de forma aguda, por via oral, em camundongos e apresentou aumento no número de entradas e no tempo gasto nos braços abertos do *plus maze*, mas não alterou a atividade locomotora no campo aberto. O tratamento repetido com o extrato por 5 dias também apresentou um aumento no tempo gasto nos braços abertos, apresentando assim, efeito ansiolítico nos dois casos. Além disso, o efeito ansiolítico do extrato foi bloqueado por WAY 100635, antagonista 5-HT_{1A}, bicuculina, bloqueador dos canais de cloreto ligados ao GABA e flumazenil, antagonista dos receptores benzodiazepínicos. A reunião desses dados permite a conclusão de que o extrato etanólico apresenta efeito ansiolítico que pode ser regulado pelos sistemas gabaérgico e serotoninérgico e, além disso, o extrato não apresenta efeito sedativo nem relaxante muscular (Yu et al., 2007).

***Erythrina velutina* Willd. e *E. mulungu* Mart. ex Benth. (Fabaceae)**

A planta *E. velutina*, conhecida popularmente como mulungu, é encontrada nas regiões semi-áridas do nordeste brasileiro, enquanto a *E. mulungu* é nativa

do sudeste brasileiro. Essas plantas são utilizadas nas comunidades brasileiras para acalmar agitação, insônia e outras desordens do sistema nervoso central (Agra et al., 2007; Agra et al., 2008). Trabalhos anteriores com *E. velutina* mostraram a presença dos flavonóides, homohesperetina (5), 4'-*O*-metil-sigmoidina (6), erivelutinona (7), faseolidina (8) e os alcalóides erithravina (9) e 11-hidroxi-erithravina (10) nas folhas e cascas do caule (Cunha et al., 1996; Rabelo et al., 2001). Um estudo mostrou que o extrato hidroalcoólico de *E. velutina*, quando tratado cronicamente, aumentou as entradas nos braços abertos no teste do *plus maze*, mas causou impedimento na habituação na câmara ativa em doses baixas, mostrando que apresenta efeito ansiolítico e amnésico (Raupp et al., 2008). Além disso, quando avaliado no teste do *T-maze*, houve um impedimento na latência de evasão, sem alterar o escape, de modo semelhante ao diazepam, supondo que o extrato apresenta efeito semelhante ao comportamento de defesa associado com o tratamento da ansiedade generalizada (Ribeiro et al., 2006). Além disso, o extrato aquoso de *E. velutina* apresentou efeito sedativo e ações bloqueadoras musculares em altas doses (Dantas et al., 2004; Vasconcelos et al., 2004).

Alcalóides isolados das flores de *E. mulungu* apresentaram efeito ansiolítico ao aumentar o tempo no lado claro no teste do claro/escuro (Flausino et al., 2007a,b). Além disso, tanto no tratamento agudo (Onusic et al., 2002), quanto no tratamento crônico (Onusic et al., 2003), o extrato hidroalcoólico da inflorescência de *E. mulungu*, impediu a latência de evasão sem alterar o escape do teste do *T-maze*, alterou a transição entre os compartimentos claro e escuro do teste claro/escuro e o tempo de permanência no lado claro, e ainda, não teve influência no teste do odor do gato do mesmo modo que o benzodiazepínico clássico, diazepam. Esses resultados juntos mostram o efeito ansiolítico do extrato, relacionado com um comportamento defensivo, associado ao tratamento da ansiedade generalizada.

***Galphimia glauca* Cav. (Malpighiaceae)**

O extrato metanólico padronizado das partes aéreas de *G. glauca*, que tem como constituintes galphimina A (11) e B (12), entre outros, apresentou efeito ansiolítico ao aumentar o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos no teste do *plus maze* e também ao aumentar o tempo de permanência no lado claro do teste claro/escuro (Herrera-Ruiz et al., 2006a,b), mas apresentou efeito sedativo no teste de tempo de sono induzido por pentobarbital, por potencializar o tempo de sono induzido pelo pentobarbital (Tortoriello & Lozoya, 1992).

***Gastrodia elata* Blume (Orchidaceae)**

O extrato aquoso do rizoma de *G. elata* e os seus constituintes fenólicos, álcool 4-hidroxibenzílico (13) e

4-hidroxibenzaldeído (14), apresentou efeito ansiolítico ao aumentar a percentagem do tempo gasto e o número de entradas nos braços abertos no teste do *plus maze*, mas não apresentou efeito sedativo nem efeito relaxante muscular, pois, não alterou a atividade locomotora. O efeito ansiolítico do extrato foi revertido pelo antagonista serotoninérgico 5-HT_{1A}, WAY 100635, e pelo antagonista dos receptores de benzodiazepínicos, flumazenil. O efeito ansiolítico do constituinte fenólico 13 foi revertido pelo WAY 100635 e o efeito do constituinte 14 foi revertido pelo flumazenil, o que leva a conclusão de que o efeito ansiolítico do extrato mediado pelo sistema serotoninérgico é devido ao constituinte 13 e o efeito mediado pelo sistema gabaérgico é devido ao constituinte 14 (Jung et al., 2006a).

***Hippeastrum vittatum* Herb. (Amaryllidaceae)**

O gênero *Hippeastrum* é uma importante fonte de alcalóides com amplo perfil terapêutico. *H. vittatum* é uma planta ornamental encontrada em todo o mundo. Desta planta foi isolado um alcalóide isoquinolona, montanina (15), que aumentou, no teste do *plus maze*, o de número de entradas e tempo gasto nos braços abertos, e, diminuiu o tempo de sono induzido por pentobarbital, sugerindo que o alcalóide isolado desta planta apresenta efeito ansiolítico, mas não sedativo (Silva et al., 2006a).

***Magnolia obovata* Thunb. (Magnoliaceae)**

Das folhas de *M. obovata*, foi isolado o componente obovatol (16), que apresentou efeito ansiolítico por aumentar o número de entradas e o tempo gasto nos braços abertos no teste do *plus maze* e também por aumentar o número de *head dips* no teste do *hole board*. Além disso, apresentou efeito sedativo por diminuir a atividade locomotora e também apresentou efeito relaxante muscular que foi em menor escala que o do diazepam, um benzodiazepínico clássico. Este componente da planta teve seu efeito ansiolítico revertido pelo flumazenil, antagonista dos receptores benzodiazepínicos. Além disso, o obovatol aumentou a expressão da subunidade α_1 dos receptores GABA_A na amígdala no cérebro de camundongos. Em experimentos de *binding*, o componente obovatol competiu com o radioligante [³H]-flunirazepam pelos receptores benzodiazepínicos em córtex cerebral de camundongos. Em outro experimento, aumentou o influxo de íons cloreto, que foi inibido pelo flumazenil, em culturas primárias de células neuronais. Reunindo esses dados pôde-se concluir que o componente obovatol isolado da planta *M. obovata*, apresentou efeito ansiolítico mediado pelo sistema gabaérgico através da ativação da abertura dos canais de cloreto (Seo et al., 2007).

***Matricaria recutita* L. (Asteraceae)**

As cabeças das flores secas de *M. recutita* são utilizadas na medicina popular como sedativo (Agra et al., 2008). Estudos farmacológicos realizados com esta espécie têm revelado atividade antiinflamatória (Falcão et al., 2005) e giardicida (Amaral et al., 2006). O fracionamento do extrato aquoso de *M. recutita* permitiu a identificação de glicolipídios (Mendes et al., 2006) e um componente com significativa atividade para o receptor de benzodiazepínicos chamado de apigenina (**17**). Este componente inibiu competitivamente a ligação do radioligante, [³H]-flunitrazepam, com os receptores de benzodiazepínicos. Apigenina apresentou efeito ansiolítico no *plus maze*, evidenciou pouco efeito sedativo, mas não apresentou efeito relaxante muscular, em doses semelhantes às utilizadas pelos benzodiazepínicos clássicos (Viola et al., 1995).

***Panax quinquefolium* L. (Apiaceae)**

Saponinas isoladas da planta *P. quinquefolium* apresentaram efeito ansiolítico no teste do *plus maze*, pois, aumentou a percentagem de entrada e tempo de permanência nos braços abertos, assim também como aumentou o tempo gasto no lado claro no teste do claro/escuro, aumentou o número e o tempo de permanência de *head dips* no teste do *hole board* e por fim, diminuiu o tempo de luta no teste de agressividade induzido pelo isolamento. Além desses efeitos, as saponinas desta planta não apresentaram efeito sedativo na locomoção, podendo concluir que esta planta apresenta efeito ansiolítico, mas apresentam efeitos colaterais menores que os benzodiazepínicos clássicos (Wei et al., 2007).

***Polygala sabulosa* A.W. Benn. (Polygalaceae)**

Da planta *Polygala sabulosa* foram isolados cumarinas e estiril-pironas (Pizzolatti et al., 2008). Dois principais constituintes, dihidroestiril-2-pirona (**18**) e estiril-2-pirona (**19**), outros análogos das estiril-pironas e a fração acetato de etila foram avaliados quanto ao seu potencial ansiolítico. Os três tipos apresentaram efeitos ansiolíticos no teste do *plus maze* que foram parcialmente revertidos pelo flumazenil. Além disso, no teste de *binding*, **18** e **19** inibiram a ligação do radioligante [³H]-flunitrazepam em sinaptossomos coricais de ratos. Portanto o efeito ansiolítico de *Polygala sabulosa* parece ser parcialmente mediado pelo sistema gabaérgico (Duarte et al., 2008).

***Protium heptaphyllum* (Aubl.) March (Burseraceae)**

Desta planta foram isolados da casca do caule dois triterpenos pentacíclicos, *alfa* e *beta*-amirina (**20** e **21**) (Bandeira et al., 2007). A mistura desses triterpenos apresentou efeitos ansiolíticos no teste do *plus maze*, pois aumentou o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e também diminuiu o

número de entradas e tempo de permanência nos braços fechados. No teste do campo aberto essa mistura diminuiu o número de cruzamentos, *rearing* e *grooming* mostrando que apresenta efeito sedativo, mas não teve alteração no teste do *rota rod* mostrando que não houve relaxamento muscular nos animais. Os efeitos dos testes, *plus maze* e campo aberto, foram revertidos pelo flumazenil sugerindo que o efeito ansiolítico e sedativo da mistura de triterpenos da *P. heptaphyllum* são mediados pelo sistema gabaérgico (Aragão et al., 2006).

***Salvia elegans* Vahl e *S. reuterana* Boiss (Lamiaceae)**

S. elegans é um arbusto conhecido popularmente como “mirto” utilizado na medicina popular no México para tratar distúrbios do sistema nervoso central, principalmente a ansiedade. Estudos preliminares pré-clínicos com camundongos (Herrera-Ruiz et al., 2006c) e com ratos (Mora et al., 2006) mostraram que esta planta realmente apresenta efeitos ansiolíticos, verificados no teste do *plus maze*, com aumento do tempo de permanência e o número de entradas nos braços abertos, e, também com um aumento no tempo gasto no lado claro no teste do claro/escuro. Além disso, não houve alteração na atividade locomotora, portanto, não apresentando efeito sedativo.

O extrato hidroalcoólico de *S. reuterana*, em camundongos, apresentou um aumento no tempo de permanência e no número de entradas nos braços abertos no *plus maze* e também diminuiu a atividade locomotora no campo aberto, corroborando com o uso na medicina tradicional como ansiolítico e tranqüilizante (Rabbani et al., 2005a).

***Stachys lavandulifolia* Vahl (Lamiaceae)**

As quatro frações das partes aéreas de *S. lavandulifolia*, éter de petróleo (PF), acetato de etila (EF), *n*-butanol (BF) e aquosa (AF), apresentaram efeito ansiolítico no teste do *plus maze* aumentando o número de entradas e o tempo gasto nos braços abertos e diminuíram a atividade locomotora no teste do campo aberto, evidenciando o seu efeito sedativo (Rabbani et al., 2005b).

O extrato hidroalcoólico de *S. lavandulifolia* aumentou o número de entrada e o tempo de permanência nos braços abertos e diminuiu o número de entrada e tempo de permanência nos braços fechados do *plus maze*. O extrato também diminuiu a atividade locomotora no campo aberto e prolongou o sono induzido por ketamina. Esses resultados reunidos mostram que o extrato apresenta efeito ansiolítico e sedativo, mas este último em menor escala que o diazepam (Rabbani et al., 2003).

***Tilia americana* var. *mexicana* (Schltdl) Hardin (Tiliaceae)**

Esta planta é usada tradicionalmente para aliviar insônia, dores de cabeça e excitação do sistema nervoso central. O extrato metanólico desta planta aumentou a porcentagem do tempo de permanência e de cruzamentos nos braços abertos do *plus maze*, sem alterar a atividade motora no campo aberto, causando efeito ansiolítico sem efeito sedativo. Este extrato foi fracionado obtendo-se 4 frações (F1-F4) que foram avaliadas quanto ao potencial ansiolítico e, os resultados mostraram que a fração F1 é responsável pelo principal efeito ansiolítico do extrato (Herrera-Ruiz et al., 2008).

Além disso, o extrato aquoso (Perez-Ortega et al., 2008), o extrato hexânico e um esteróide isolado, beta-sitosterol (**22**) (Aguirre-Hernandez et al., 2007a) e o extrato metanólico (Aguirre-Hernandez et al., 2007b) atenuaram, de forma semelhante, a ansiedade no *plus maze*, potencializaram o tempo de sono induzido por pentobarbital, diminuíram o número de *head dips* e também a resposta ambulatoria, de modo semelhante ao diazepam, corroborando o uso da planta como ansiolítico e sedativo na medicina popular.

Turnera aphrodisiaca Ward (Turneraceae)

T. aphrodisiaca é usada tradicionalmente para ansiedade, neurose e também é usada como afrodisíaca. O extrato metanólico das partes aéreas (Kumar & Sharma, 2005a) e a tintura da planta (Kumar & Sharma, 2005b) apresentaram efeito ansiolítico no teste do *plus maze* ao aumentar os parâmetros analisados, número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos.

Uncaria rhynchophylla Miq. (Rubiaceae)

O extrato aquoso de *U. rhynchophylla* administrado de forma aguda ou repetida (7 dias) em ratos, foi avaliado em modelos de ansiedade. No teste do *plus maze*, o extrato aumentou o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e diminuiu o número de entradas e o tempo de permanência nos braços fechados no teste do *plus maze*. Além disso, no tratamento repetido aumentou o número de *head dips* no teste *hole board* contribuindo para a conclusão de efeito ansiolítico da planta, que foi bloqueado pelo antagonista serotoninérgico 5-HT_{1A}, WAY 100635 no teste do *plus maze*. Por outro lado, a planta não alterou a atividade locomotora nem apresentou efeito relaxante muscular, sendo, portanto, desprovida de efeito sedativo. Esses dados reunidos permitem a conclusão de que a planta apresenta efeito ansiolítico, mediado, pelo menos em parte, pelo sistema serotoninérgico, e ainda é desprovida de efeito sedativo (Jung et al., 2006b).

Zanthoxylum schinifolium Sieb. & Zucc. (Rutaceae) e Eucalyptus citriodora Hook (Myrtaceae)

Dos óleos essenciais das plantas *Eucalyptus*

citriodora Hook (Dudai et al., 2001) e *Zanthoxylum schinifolium* (Paik et al., 2005), entre outras espécies, foi isolado um monoterpene alcoólico, isopulegol (*p*-menta-8-en-3-ol) (**23**). É um monoterpene 3-oxigenado da família do *p*-mentano, intermediário na preparação do (-)-mentol. Silva et al., (2007) analisou o efeito do isopulegol em modelos comportamentais de ansiedade como o campo aberto, *plus maze* elevado (EPM), *rota rod*, *hole board*. Os resultados demonstraram que o isopulegol aumentou o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos no teste do *plus maze*, sem alterar a atividade locomotora geral no teste do campo aberto. Da mesma forma, aumentou o número de *head dips* no teste do *hole board*. Por outro lado, o isopulegol não teve efeito na coordenação motora de animais no teste do *rota rod*, sugerindo assim, que o isopulegol apresenta efeitos ansiolíticos, desprovidos de efeito sedativo e efeito relaxante muscular, mostrando, portanto, que apresenta menos efeitos colaterais que os benzodiazepínicos clássicos.

Demais espécies

Algumas espécies de plantas têm sido exhaustivamente estudadas quanto ao seu potencial medicinal e, algumas delas já têm ensaios clínicos sendo realizados. Como exemplo de algumas espécies podemos citar as do gênero *Passiflora*, *P. alata* (Barbosa et al., 2008; Reginatto et al., 2006; Petry et al., 2001), *P. edulis* (Barbosa et al., 2008; Coleta et al., 2006; Reginatto et al., 2006; Silva et al., 2006b; Dhawan et al., 2001c; Petry et al., 2001), *P. incarnata* (Movafegh et al., 2008; Brown et al., 2007; Dhawan et al., 2001a,b,c; Dhawan et al., 2002; 2003), *P. quadrangularis* (de Castro et al., 2007), *P. actinia* (Lolli et al., 2007) e *P. coerulea* (Wolfman et al., 1994). Além deste gênero, podemos citar as plantas do gênero *Piper*, *P. methysticum* (Amorim et al., 2007; Cordeiro et al., 2005; Garrett et al., 2003; Feltenstein et al., 2003; Rex et al., 2002; Bilia et al., 2002) e *P. tuberculatum* (Felipe et al., 2007), e as espécies do gênero *Valeriana* como, *V. officinalis* (Hattesoehl et al., 2008; Alexandre et al., 2008; Kennedy et al., 2006; Ortiz et al., 1999) e *V. edulis* (Oliva et al., 2004).

CONCLUSÃO

Atualmente existem poucas substâncias derivadas de plantas que já foram aprovadas para o uso clínico. Isso se deve, principalmente, às complexas misturas de componentes químicos presentes na maioria das plantas medicinais e, além disso, essas plantas apresentam diversas ações biológicas e farmacológicas. As informações coletadas nesta revisão de um grande número de extratos herbários e constituintes, que possuem efeitos terapêuticos em modelos animais de doenças psiquiátricas, especificamente os distúrbios da ansiedade, devem ser usados na pesquisa pela busca de

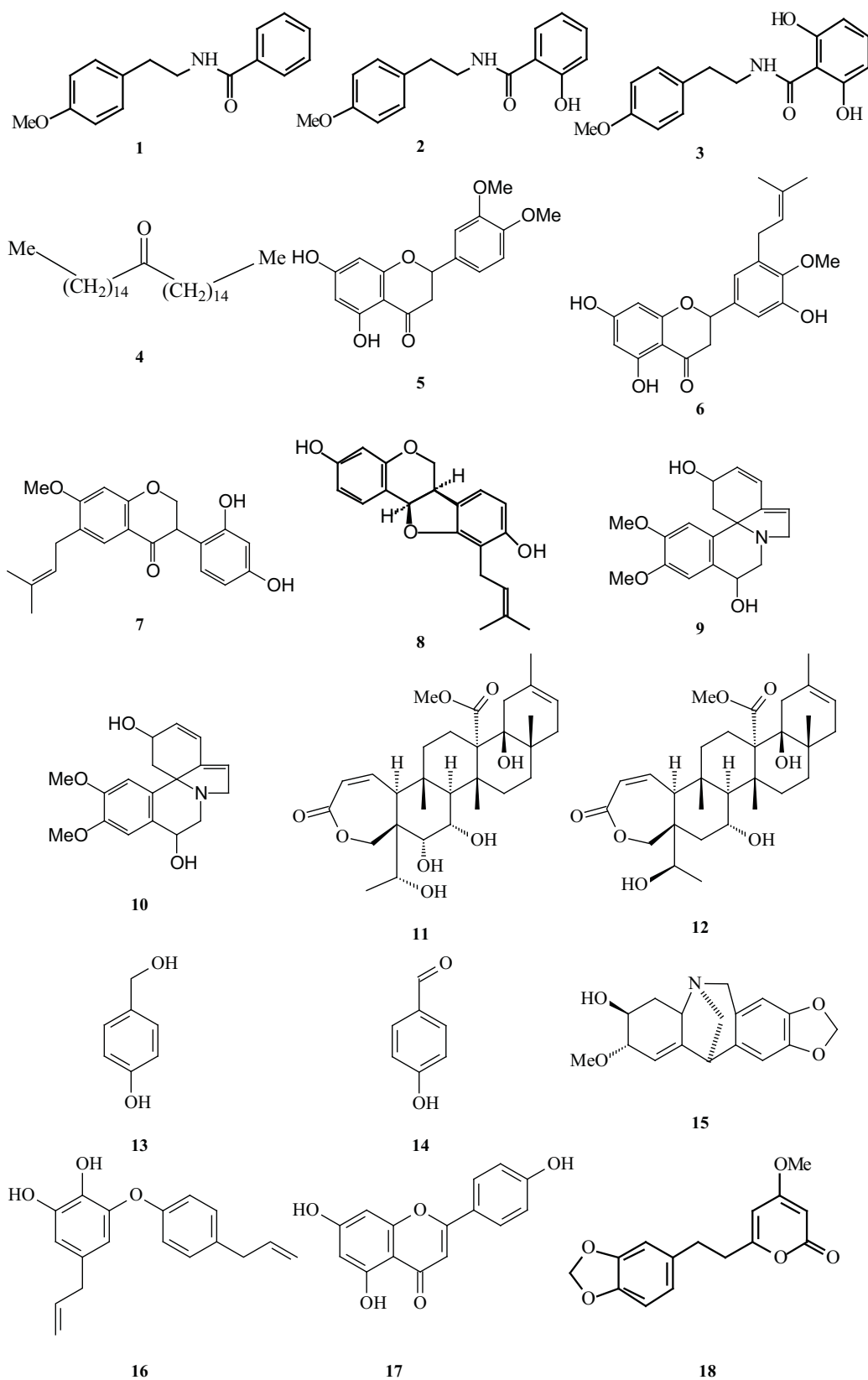
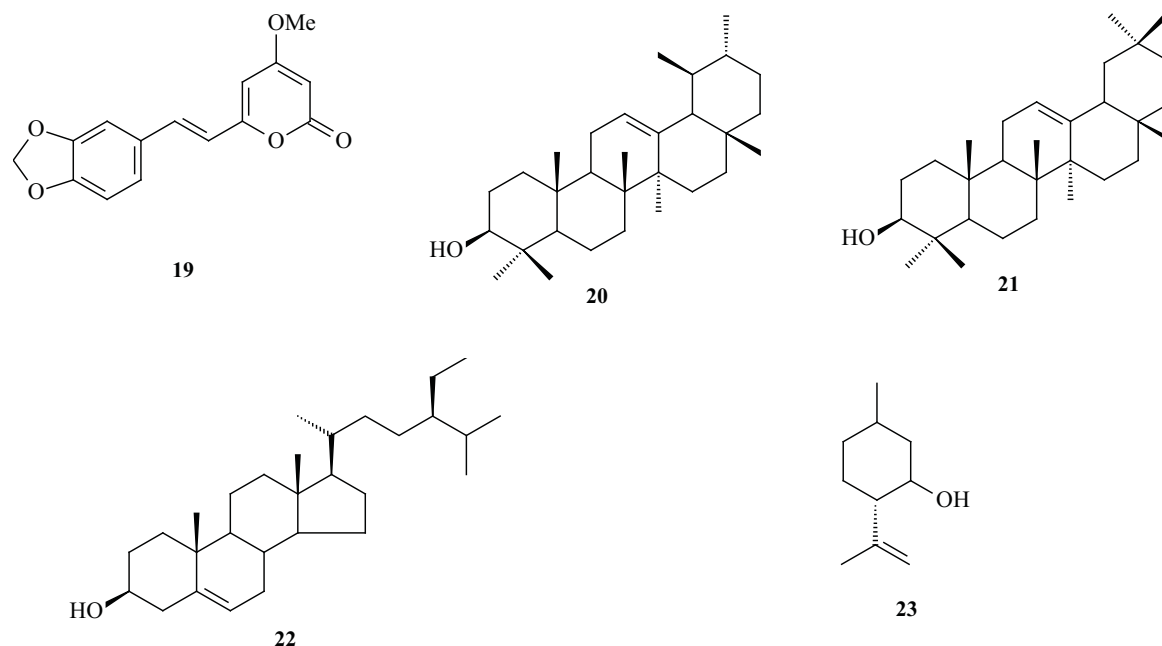


Figura 2. Estrutura química das substâncias citadas neste trabalho.



(Continuação da Figura 2)

novos agentes terapêuticos a partir de plantas medicinais para esses distúrbios.

Os constituintes herbários para os quais os efeitos comportamentais e as propriedades farmacológicas têm sido bem caracterizados devem ser ótimos candidatos para melhores investigações que podem resultar em uso clínico. Alguns desses constituintes com estruturas químicas bem definidas podem servir de amostras e modelos para a síntese de drogas análogas com maior eficácia e menos efeitos adversos. Contudo, apesar dessas preparações herbárias terem mostrado potencial terapêutico em modelos animais, a ciência clínica da maioria dos extratos e misturas herbárias ainda está limitada. Portanto, os extratos herbários e os constituintes com efeitos psicoterapêuticos aqui demonstrados em modelos animais de ansiedade devem servir para melhores avaliações em estudos pré-clínicos e clínicos.

REFERÊNCIAS

- Agra MF, França PF, Barbosa-Filho JM 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 17: 114-140.
- Agra MF, Silva KN, Basilio IJLD, França PF, Barbosa-Filho JM 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 472-508.
- Aguirre-Hernández E, Rosas-Acevedo H, Soto-Hernández M, Martínez AL, Moreno J, González-Trujano ME 2007a. Bioactivity-guided isolation of beta-sitosterol and some fatty acids as active compounds in the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* var. *mexicana*. *Planta Med* 73: 1148-1155.
- Aguirre-Hernández E, Martínez AL, González-Trujano ME, Moreno J, Vibrans H, Soto-Hernández M 2007b. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. *mexicana* in mice. *J Ethnopharmacol* 109: 140-145.
- Albuquerque UP, Hanazaki N 2006. As pesquisas etnorientadas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Rev Bras Farmacogn* 16 (Supl.): 678-689.
- Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO 2008. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Rev Bras Farmacogn* 18: 455-463.
- Amaral FMM, Ribeiro MNS, Barbosa-Filho JM, Reis AS, Nascimento FRF, Macedo RO 2006. Plants and chemical constituents with giardicidal activity. *Rev Bras Farmacogn* 16 (Supl.): 696-720.
- Amorim MFD, Diniz MFFM, Araújo MST, Pita JCLR, Dantas JG, Ramalho JA, Xavier AL, Palomaro TV, Júnior NLB 2007. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. *Rev Bras Farmacogn* 17: 448-454.
- Aragão GF, Carneiro LM, Junior AP, Vieira LC, Bandeira PN, Lemos TL, Viana GS 2006. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha- and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. *Pharmacol Biochem Behav* 85: 827-834.
- Bandeira PN, Lemos TLG, Costa SMO, Santos HS 2007. Obtenção de derivados da mistura triterpenoídica α - e β -amirina. *Rev Bras Farmacogn* 17: 204-208.
- Barbosa PR, Valvassori SS, Bordignon CL Jr, Kappel VD, Martins MR, Gavioli EC, Quevedo J, Reginatto FH 2008. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *J Med Food* 11: 282-288.
- Barbosa-Filho JM, Yoshida M, Gottlieb OR, Barbosa RCSBC, Giesbrecht AM, Young CM 1987. Benzoyl esters and amides, styrylpyrones and neolignans from the fruits

- of *Aniba riparia*. *Phytochemistry* 26: 2615-2617.
- Barbosa-Filho JM, Yoshida M, Gottlieb OR 1990. The tyramines of *Aniba riparia*: transformation into models of natural products. *Rev Latinoamer Quim* 21: 5-7.
- Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J 2005. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Rev Bras Farmacogn* 15: 392-413.
- Barbosa-Filho JM, Medeiros KCP, Diniz MFFM, Batista LM, Athayde-Filho PF, Silva MS, Cunha EVL, Almeida JRGS, Quintans-Júnior LJ 2006a. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Rev Bras Farmacogn* 16: 258-285.
- Barbosa-Filho JM, Martins VKM, Rabelo LA, Moura MD, Silva MS, Cunha EVL, Souza MFV, Almeida RN, Medeiros IA 2006b. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). A review between 1980-2000. *Rev Bras Farmacogn* 16: 421-446.
- Bilia AR, Gallon S, Vincieri FF 2002. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sci* 70: 2581-2597.
- Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 16: 408-420.
- Brown E, Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE 2007. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J* 75: 333-337.
- Calixto JB 2000. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 33: 179-189.
- Calixto JB 2005. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. *J Ethnopharmacol* 100: 131-134.
- Carlini EA 2003. Plants and the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav* 75: 501-512.
- Carlini EA, Rodrigues E, Mendes FR, Tabach R, Gianfratti B 2006. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev Bras Farmacogn* 16: 690-695.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 314-319.
- Castelo-Branco UV, Castelo-Branco UJV, Thomas G, Araújo CC, Barbosa-Filho JM 2000. Preliminary pharmacological studies on three benzoyl amides, constituents of *Aniba riparia* (Ness) Mez (Lauraceae). *Acta Farm Bonaerense* 19: 197-202.
- Coleta M, Batista MT, Campos MG, Carvalho R, Cotrim MD, Lima TC, Cunha AP 2006. Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytother Res* 20: 1067-1073.
- Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS 2005. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 15: 272-278.
- Cunha EVL, Dias C, Barbosa-Filho JM, Gray AI 1996. Erythrinone, an isoflavone from the stem bark of *Erythrina vellutina*. *Phytochemistry* 43: 1371-1373.
- Cunha P, Silva AP, Roque OR 2003. *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia*. Lisboa: Calouste Gulbenkian.
- Dantas MC, De Oliveira FS, Bandeira SM, Batista JS, Silva CD Jr, Alves PB, Antonioli AR, Marchioro M 2004. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. *J Ethnopharmacol* 94: 129-133.
- De Castro PC, Hoshino A, Da Silva JC, Mendes FR 2007. Possible anxiolytic effect of two extracts of *Passiflora quadrangularis* L. in experimental models. *Phytother Res* 21: 481-484.
- Duarte FS, Marder M, Hoeller AA, Duzzioni M, Mendes BG, Pizzolatti MG, De Lima TC 2008. 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* 197: 351-360.
- Dudai N, Weinberg ZG, Larkov O, Ravid U, Ashbell G, Putievsky E 2001. Changes in essential oil during enzyme-assisted ensiling of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf.) and lemon eucalyptus (*Eucalyptus citriodora* Hook). *J Agric Food Chem* 49: 2262-2266.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A 2001a. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia* 72: 922-926.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A 2001b. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *J Ethnopharmacol* 78: 165-170.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A 2001c. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia* 72: 698-702.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A 2002. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a comment on medicinal plants' standardization. *J Altern Complement Med* 8: 283-291.
- Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S 2003. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a non-habit forming anxiolytic. *J Pharm Pharm Sci* 6: 215-222.
- Ernst E 2006. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine* 13: 205-208.
- Falcão HS, Lima IO, Santos VL, Dantas HF, Diniz MFFM, Barbosa-Filho JM, Batista LM 2005. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 15: 381-391.
- Felipe FCB, Sousa Filho JT, Souza LEO, Silveira JA, Uchoa DEA, Silveira ER, Pessoa ODL, Viana GS 2007. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. *Phytomedicine* 14: 605-612.
- Feltenstein MW, Lambdin LC, Ganzera M, Ranjith H, Dharmaratne W, Nanayakkara NP, Khan IA, Sufka KJ 2003. Anxiolytic properties of *Piper methysticum* extract samples and fractions in the chick social-separation-stress procedure. *Phytother Res* 17: 210-216.
- Flausino OA Jr, Pereira AM, Da Silva VB, Nunes-de-Souza RL 2007a. Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted

- to animal models of anxiety. *Biol Pharm Bull* 30: 375-378.
- Flausino OA Jr, Santos LA, Verli H, Pereira AM, Bolzani VS, Nunes-De-Souza RL 2007b. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. *J Nat Prod* 71: 48-53.
- Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW 2003. Extracts of kava (*Piper methysticum*) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. *Psychopharmacology* 170: 33-41.
- González-Trujano ME, Martínez AL, Reyes-Ramírez A, Reyes-Trejo B, Navarrete A 2006. Palmitone isolated from *Annona diversifolia* induces an anxiolytic-like effect in mice. *Planta Med* 72: 703-707.
- Grundmann O, Nakajima J, Seo S, Butterweck V 2007. Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus maze test. *J Ethnopharmacol* 110: 406-411.
- Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H 2008. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 15: 2-15.
- Hellión-Ibarrola MC, Ibarrola DA, Montalbetti Y, Kennedy ML, Heinichen O, Campuzano M, Tortoriello J, Fernández S, Wasowski C, Marder M, De Lima TC, Mora S 2006. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. *J Ethnopharmacol* 105: 400-408.
- Herrera-Ruiz M, González-Cortazar M, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Alvarez L, Ramírez G, Tortoriello J 2006a. Anxiolytic effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. *J Nat Prod* 69: 59-61.
- Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, De Lima TC, 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* 13: 23-28.
- Herrera-Ruiz M, García-Beltrán Y, Mora S, Díaz-Véliz G, Viana GS, Tortoriello J, Ramírez G 2006c. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans*. *J Ethnopharmacol* 107: 53-58.
- Herrera-Ruiz M, Román-Ramos R, Zamilpa A, Tortoriello J, Jiménez-Ferrer JE 2008. Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *J Ethnopharmacol* 118: 312-317.
- Jung JW, Yoon BH, Oh HR, Ahn JH, Kim SY, Park SY, Ryu JH 2006a. Anxiolytic-like effects of *Gastrodia elata* and its phenolic constituents in mice. *Biol Pharm Bull* 29: 261-265.
- Jung JW, Ahn NY, Oh HR, Lee BK, Lee KJ, Kim SY, Cheong JH, Ryu JH 2006b. Anxiolytic effects of the aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla*. *J Ethnopharmacol* 108: 193-197.
- Kaplan HI, Sadock BJ 2005. *Comprehensive textbook of psychiatry*. New York: Lippincot Williams and Wilkins.
- Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB 2006. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 20: 96-102.
- Kumar S, Sharma A 2005a. Anti-anxiety activity studies of various extracts of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *J Herb Pharmacother* 5: 13-21.
- Kumar S, Sharma A 2005b. Anti-anxiety activity studies on homoeopathic formulations of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *Evid Based Complement Alternat Med* 2: 117-119.
- Lolli LF, Sato CM, Romanini CV, Villas-Boas LB, Santos CA, De Oliveira RM 2007. Possible involvement of GABA A-benzodiazepine receptor in the anxiolytic-like effect induced by *Passiflora actinia* extracts in mice. *J Ethnopharmacol* 111: 308-314.
- López-Rubalcava C, Piña-Medina B, Estrada-Reyes R, Heinze G, Martínez-Vázquez M 2006. 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 Sci* 78: 730-737.
- Melo CTV, Monteiro AP, Leite CP, Araújo FLO, Lima VTM, Barbosa-Filho JM, Fonteles MMF, Vasconcelos SMM, Viana GSB, Sousa FCF 2006. Anxiolytic-like effects of (*O*-methyl)-*N*-benzoyl-tyramine (riparin III) from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. *Biol Pharm Bull* 29: 451-454.
- Mendes BG, Machado MJ, Falkenberg M 2006. Triagem de glicolipídios em plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 16: 568-575.
- Molina-Hernández M, Tellez-Alcántara NP, García JP, Lopez JI, Jaramillo MT 2004. Anxiolytic-like actions of leaves of *Casimiroa edulis* (Rutaceae) in male Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 93: 93-98.
- Mora S, Díaz-Véliz G, Millán R, Lungenstrass H, Quirós S, Coto-Morales T, Hellión-Ibarrola MC 2005a. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 82: 373-378.
- Mora S, Díaz-Véliz G, Lungenstrass H, García-González M, Coto-Morales T, Poletti C, De Lima TC, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J 2005b. Central nervous system activity of the hydroalcoholic extract of *Casimiroa edulis* in rats and mice. *J Ethnopharmacol* 97: 191-197.
- Mora S, Millán R, Lungenstrass H, Díaz-Véliz G, Morán JA, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J 2006. The hydroalcoholic extract of *Salvia elegans* induces anxiolytic- and antidepressant-like effects in rats. *J Ethnopharmacol* 106: 76-81.
- Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M 2008. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 106: 1728-1732.
- Oliva I, González-Trujano ME, Arrieta J, Enciso-Rodríguez R, Navarrete A 2004. Neuropharmacological profile of hydroalcoholic extract of *Valeriana edulis* ssp. *procera* roots in mice. *Phytother Res* 18: 290-296.
- Onusic GM, Nogueira RL, Pereira AM, Viana MB 2002. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Braz J Med Biol Res* 35: 473-477.
- Onusic GM, Nogueira RL, Pereira AM, Flausino OA Jr, Viana MB 2003. Effects of chronic treatment with a water-alcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Biol Pharm Bull* 26: 1538-1542.
- Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P 1999. Effects of *Valeriana*

- officinalis* extracts on [³H]flunitrazepam binding, synaptosomal [³H]GABA uptake, and hippocampal [³H]GABA release. *Neurochem Res* 24: 1373-1378.
- Paik SY, Koh KH, Beak SM, Paek SH, Kim JA 2005. The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. *Biol Pharm Bull* 28: 802-807.
- Pérez-Ortega G, Guevara-Fefer P, Chávez M, Herrera J, Martínez A, Martínez AL, González-Trujano ME 2008. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. *J Ethnopharmacol* 116: 461-468.
- Petry RD, Reginatto F, De-Paris F, Gosmann G, Salgueiro JB, Quevedo J, Kapczinski F, Ortega GG, Schenkel EP 2001. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother Res* 15: 162-164.
- Pizzolatti MG, Mendes BG, Cunha Jr A, Soldi C, Koga AH, Eger I, Grisard EC, Steindel M 2008. Trypanocidal activity of coumarins and styryl-2-pyrones from *Polygala sabulosa* A.W. Bennett (Polygalaceae). *Rev Bras Farmacogn* 18: 177-182.
- Rabbani M, Sajjadi SE, Zarei HR 2003. Anxiolytic effects of *Stachys lavandulifolia* Vahl on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. *J Ethnopharmacol* 89: 271-276.
- Rabbani M, Sajjad, SE, Jafarian A, Vaseghi G 2005a. Anxiolytic effects of *Salvia reuterana* Boiss. on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. *J Ethnopharmacol* 101: 100-103.
- Rabbani M, Sajjadi SE, Jalali A 2005b. Hydroalcohol extract and fractions of *Stachys lavandulifolia* Vahl: effects on spontaneous motor activity and elevated plus-maze behaviour. *Phytother Res* 19: 854-858.
- Rabbani M, Sajjadi SE, Mohammadi A 2007. Evaluation of the anxiolytic effect of *Nepeta persica* Boiss in mice. *Advance Access Publication* 5: 181-186.
- Rabelo LA, Agra MF, Cunha EVL, Silva MS, Barbosa-Filho JM 2001. Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. *Biochem Syst Ecol* 29: 543-544.
- Rates SMK 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39: 603-613.
- Raupp IM, Sereniki A, Virtuoso S, Ghislandi C, Cavalcanti E, Silva EL, Trebien HA, Miguel OG, Andreatini R 2008. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. *J Ethnopharmacol* 118: 295-299.
- Reginatto FH, De-Paris F, Petry RD, Quevedo J, Ortega GG, Gosmann G, Schenkel EP 2006. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. *Phytother Res* 20: 348-351.
- Rex A, Morgenstern E, Fink H 2002. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test - a comparison with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 855-860.
- Ribeiro MD, Onusic GM, Poltronieri SC, Viana MB 2006. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *Braz J Med Biol Res* 39: 263-270.
- Seo JJ, Lee SH, Lee YS, Kwon BM, Ma Y, Hwang BY, Hong JT, Oh KW 2007. Anxiolytic-like effects of obovato isolated from *Magnolia obovata*: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 1363-1369.
- Silva AF, De Andrade JP, Bevilaqua LR, De Souza MM, Izquierdo I, Henriques AT, Zuanazzi JA 2006a. Anxiolytic-, antidepressant- and anticonvulsant-like effects of the alkaloid montanine isolated from *Hippeastrum vittatum*. *Pharmacol Biochem Behav* 85: 148-154.
- Silva MIG, Gondim APS, Nunes IFS, Sousa FCF 2006b. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanú (CE). *Rev Bras Farmacogn* 16: 455-462.
- Silva MI, De Aquino Neto MR, Teixeira Neto PF, Moura BA, Do Amaral JF, De Sousa DP, Vasconcelos SM, De Sousa FC 2007. Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 88: 141-147.
- Soares AKA, Carmo GC, Quental DP, Nascimento DF, Bezerra FAF, Moraes MO, Moraes MEA 2006. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Rev Bras Farmacogn* 16: 447-454.
- Sousa FCF, Melo CTV, Monteiro AP, Lima VTM, Gutierrez SJC, Pereira BA, Barbosa-Filho JM, Vasconcelos SMM, Fonteles MF, Viana GSB 2004. Antianxiety and antidepressant effects of riparin III from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 27-33.
- Sousa FCF, Monteiro AP, Melo CTV, Oliveira GR, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Gutierrez SJC, Barbosa-Filho JM, Viana GSB 2005. Antianxiety effects of riparin I from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. *Phytother Res* 19: 1005-1008.
- Sousa FCF, Leite CP, Melo CTV, Araújo FLO, Gutierrez SJC, Barbosa-Filho JM, Fonteles MMF, Vasconcelos SMM, Viana GSB 2007. Evaluation of effects of *N*-(2-hydroxybenzoyl) tyramine (Riparin II) from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in anxiety models in mice. *Biol Pharm Bull* 30: 1212-1216.
- Thomas G, Castelo-Branco UJV, Barbosa-Filho JM, Bachelet M, Vargaftig BB 1994. Studies on the mechanism of spasmolytic activity of (*o*-methyl)-*N*-(2,6-dihydroxybenzoyl) tyramine, a constituent of *Aniba riparia* (Nees) Mez. (Lauraceae), in rat uterus, rabbit aorta and guinea-pig alveolar leucocytes. *J Pharm Pharmacol* 46: 103-107.
- Tortoriello J, Lozoya X 1992. Effect of *Galphimia glauca* methanolic extract on neuropharmacological tests. *Planta Med* 58: 234-236.
- Vasconcelos SM, Macedo DS, De Melo CT, Monteiro AP, Rodrigues AC, Silveira ER, Cunha GM, Sousa FC, Viana GS 2004. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *J Pharm Pharmacol* 56: 389-393.
- Veiga-Junior VF 2008. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Rev Bras Farmacogn* 18: 308-313.

- Veiga-Junior VF, Mello JCP 2008. As monografias sobre plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 18: 464-471.
- Viola H, Wasowski C, Stein ML, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC 1995. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med* 61: 213-216.
- Wei XY, Yang JY, Wang JH, Wu CF 2007. Anxiolytic effect of saponins from *Panax quinquefolium* in mice. *J Ethnopharmacol* 111: 613-618.
- Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH 1994. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharm Biochem Behav* 47: 1-4.
- Yu HS, Lee SY, Jang CG 2007. Involvement of 5-HT_{1A} and GABA_A receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 87: 164-170.