

Brazilian Journal of ———  
**HEALTH AND  
PHARMACY**

*Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais*  
**Volume 7, Número 4, 2025**



**CRFMG**

Conselho Regional de Farmácia  
do Estado de Minas Gerais

## Da ciência experimental ao cuidado farmacêutico, a saúde humana como foco de pesquisa

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.4-1>

### Caros leitores e colaboradores,

apresento-lhes, com entusiasmo, a nova edição da **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, o volume 7, número 4.

Os artigos desta edição abrangem temáticas relevantes no campo dos produtos naturais, com ênfase à farmacologia experimental e no respaldo à literatura científica sobre fitoterápicos, além de impactos negativos do uso de medicamentos e a análise de alimentos, com vistas à proteção da saúde humana.

Eu inicio a apresentação dos trabalhos pelo primeiro artigo, em que os autores se propuseram a verificar se há equivalência de efeitos farmacológicos no sistema nervoso central entre a muirapuama do nordeste e a muirapuama amazônica. Os resultados evidenciaram perfis farmacológicos distintos para as duas espécies, não sendo estas, portanto intercambiáveis. O segundo artigo aborda prováveis mecanismos dos impactos negativos da sertralina sobre a fertilidade, apresentando resultados que apontam para efeitos locais, além daqueles já reconhecidos no sistema nervoso central.

O próximo artigo relata os resultados da determinação das quantidades do corante amarelo de tartrazina em balas de gelatina, mostrando que os produtos de duas marcas analisadas excedem o limite máximo permitido do corante, e expõem os consumidores a potenciais efeitos danosos do aditivo.

O artigo que fecha esta edição é uma revisão narrativa, que destaca os benefícios do cuidado farmacêutico no manejo clínico de quadros leves a moderados de ansiedade, com uso de produtos fitoterápicos à base de *Passiflora* sp.

Esperamos que a leitura desta edição da BJHP seja um exercício de reconhecimento do papel do periódico, de promover avanço e aprofundamento em temas fundamentais ao reconhecimento do profissional farmacêutico como propulsor da implementação de boas práticas em saúde, e das ciências farmacêuticas como área de notável impacto científico e assistencial, dada a versatilidade da profissão.

Nosso agradecimento aos autores que contribuíram para a construção dessa edição e à equipe editorial, por seu compromisso e dedicação, o que permitiu tal concretização.

### Prof. Dr Wander de Jesus Jeremias

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)  
Membro do Corpo Editorial BJHP

**EDITOR CHEFE****Tiago Marques dos Reis***Universidade Federal de Alfenas***EQUIPE EDITORIAL****Cristiane de Paula Rezende***Universidade Federal de Minas Gerais***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Maurilio Cazarim***Universidade Federal de Juiz de Fora***Rondinelle Gomes Pereira***Faculdade Anhanguera de Governador Valadares***Sandra Bertelli Ribeiro de Castro***Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e  
Mucuri***Tiago Marques dos Reis***Universidade Federal de Alfenas***Wander de Jesus Jeremias***Universidade Federal de Ouro Preto***REVISORES****Amanda Fonseca Medeiros***Universidade Federal de Minas Gerais***Brayan Jonas Mano Sousa***Universidade Federal de São João del-Rei***Carla da Silva Machado***Faculdade Pitágoras de Governador Valadares***Gláucia Maria Lopes Reis***Universidade Federal de São João del-Rei***Jéssica Aline Silva Soares***Centro Universitário Newton Paiva***Karwhory Wallas Lins da Silva***(sem vínculo)***Marta Maria de França Fonteles***Universidade Federal do Ceará***Sandra Bertelli Ribeiro de Castro***Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e  
Mucuri***CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS****DIRETORIA CRF/MG | GESTÃO 2024/2026****Márcia Cristina de Oliveira Alfenas***Presidente***Christian Francisco De Matos***Vice-presidente***Daniela Cristina de Macedo Vieira***Secretária-geral***Sebastião José Ferreira***Diretor Tesoureiro***SECRETARIA ADMINISTRATIVA****Maria Cláudia Moreira de Faria****Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos****COMUNICAÇÃO****Angelica Hodge****Viviane Tavares****DESIGN****Germano Bueno****TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO****Rafael Fontes****IMAGEM DA CAPA****Adobe Stock****Volume 7, Número 4, Ano: 2025, ISSN: 2596321X**

## 05.

### **Avaliação psicofarmacológica dos caules de *Croton sertanejus* (uma espécie recém-descrita segregada de *C. echioides*, a muirapuama nordestina) em roedores**

*Psychopharmacological evaluation of Croton sertanejus stems (a newly described segregated species of C. echioides, the northwestern muirapuama) in rodents*

Cristine Rose Miyazaki; Fúlvio Rieli Mendes; Cláudio Roberto Novello; Daniela Souza Carneiro-Torres; João Carlos Palazzo de Mello; Luis Carlos Marques

## 19.

### **Do the anti-reproductive effects of fluoxetine involve changes in seminal vesicle contraction? A preclinical study**

*Os efeitos anti-reprodutivos da fluoxetina envolvem alterações na contração da vesícula seminal? Um estudo pré-clínico*

Edilson Dantas da Silva Junior, Jonas Ivan Nobre Oliveira, Elaine Cristina Gavioli

## 28.

### **Quantificação do corante alimentar amarelo tartrazina em balas de gelatina**

*Quantification of tartrazine yellow food coloring in gummies*

Gabriella Souza Nunes; Vanessa Bergamim Boralli; Rafaela Figueiredo Rodrigues

## 37.

### **Produtos fitoterápicos à base de *Passiflora* sp. no manejo da ansiedade: uma revisão narrativa com ênfase no cuidado farmacêutico**

*Phytotherapeutic products based on Passiflora sp. in the management of anxiety: a narrative review with emphasis on pharmaceutical care*

Thatiane Bárbara de Barros, Marina Bavaresco, Benilson Beloti Barreto, Tiago Marques dos Reis

## **Avaliação psicofarmacológica dos caules de *Croton sertanejus* (uma espécie recém-descrita segregada de *C. echioides*, a muirapuama nordestina) em roedores**

*Psychopharmacological evaluation of Croton sertanejus stems (a newly described segregated species of C. echioides, the northwestern muirapuama) in rodents*

**Cristine Rose Miyazaki<sup>1</sup>; Fúlvio Rieli Mendes<sup>2</sup>; Cláudio Roberto Novello<sup>3</sup>; Daniela Souza Carneiro-Torres<sup>4</sup>; João Carlos Palazzo de Mello<sup>5</sup>; Luis Carlos Marques<sup>6</sup>\***

<sup>1</sup>Universidade Bandeirante de São Paulo, Mestrado Profissional em Farmácia, São Paulo – SP, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas, São Bernardo do Campo – SP, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Francisco Beltrão – PR, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-graduação em Botânica, Feira de Santana - BA, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia, Maringá – PR, Brasil

<sup>6</sup>Fitoscience Ensino MEI, São Paulo – SP, Brasil

\***Autor correspondente:** Luis Carlos Marques (<https://orcid.org/0000-0001-5853-0723>).

E-mail: [luis.marques1957@gmail.com](mailto:luis.marques1957@gmail.com)

Data de Submissão: 14/08/2024; Data do Aceite: 18/07/2025

**Citar:** MIYAZAKI, C.R.; MENDES, F.R.; NOVELLO, C.R.; CARNEIRO-TORRES, D.S.; MELLO, J.C.P.D.; MARQUES, L.C. Avaliação psicofarmacológica dos caules de *Croton sertanejus* (uma espécie recém-descrita segregada de *C. echioides*, a muirapuama nordestina) em roedores. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 4, p. 5 - 18, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.4-2>

### **RESUMO**

Caules de *Croton sertanejus* Sodré & M.J.Silva - Euphorbiaceae, uma espécie segregada de *C. echioides* Baill. (muirapuama nordestina), têm sido comercializados no Brasil em substitui o às raízes da muirapuama amazônica *Ptychopetalum olacoides* Benth. - Olacaceae, recomendados em patologias do sistema nervoso central. Este estudo objetivou verificar similaridade de efeitos farmacológicos centrais que possam justificar a intercambialidade entre essas espécies. Para isso, foram avaliados possíveis efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antinociceptivos e sobre a memória de extrato liofilizado dos caules de *C. sertanejus*, em roedores submetidos a diversos modelos experimentais, bem como avalia o da atividade anticolinesterásica. Encontrou-se redu o da movimentaa o espontânea e significância em três parâmetros dos testes do labirinto em cruz elevado e caixa claro-escuro, evidenciando uma atividade ansiolítica que deve ser explorada em estudos futuros; o teste da formalina não evidenciou efeito antinociceptivo, mas indicou um potencial efeito hiperalg sico com a dose de 100 mg/kg. A atividade anticolinesterásica do extrato foi positiva em testes *in vitro* e a avalia o espectrofotométrica dessa atividade indicou concentra o inibitória média (IC<sub>50</sub>) de 2,87 mg/mL. Nenhum outro efeito significativo foi observado, indicando-se ausência de efeitos antidepressivos, antinociceptivos ou de reversão dos efeitos amnésicos da escopolamina. Como *P. olacoides* apresenta efeito ansiogênico, atividade antidepressiva, atividade anticolinesterásica e de melhora na memória de animais conclui-se que os caules de *C. sertanejus*, além de diferenças botânicas e fitoquímicas, mostraram perfil farmacológico distinto da muirapuama amazônica com semelhança apenas na positividade da atividade anticolinesterásica. Isso confirma não ser uma droga sucedânea, mas de fato um adulterante.

**Palavras-chave:** Psicofarmacologia; *Croton*; *Ptychopetalum*; Adultera o de medicamentos

## ABSTRACT

Stems of *Croton sertanejus* Sodré & M.J.Silva - Euphorbiaceae, a species segregated from *C. echioides* Baill (northeastern muirapuama), have been marketed in Brazil as a substitute for the Amazonian muirapuama *Ptychopetalum olacoides* Benth. - Olacaceae, recommended for central nervous system disorders. This study aimed to verify the similarity of central pharmacological effects that could justify the interchangeability between them. To this end, potential anxiolytic, antidepressant, antinociceptive effects, and effects on memory were evaluated using a lyophilized extract of *C. sertanejus* stems in rodents subjected to various experimental models, as well as an assessment of cholinesterase activity. A reduction in spontaneous movement and significance in three parameters from the elevated plus-maze and light-dark box tests were observed, indicating an interesting anxiolytic activity that should be explored in future studies. The formalin test did not show antinociceptive effects but suggested a potential hyperalgesia at a dose of 100 mg/Kg. The cholinesterase activity of the extract was positive in *in vitro* test, and spectrophotometric evaluation of this activity indicated an inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of 2.87 mg/mL. No other significant effects were observed, indicating an absence of antidepressant, antinociceptive, or memory-reversing effects of scopolamine-induced amnesia. Since *P. olacoides* shows anxiogenic effects, antidepressant activity, anticholinesterase activity, and improvement in the memory of animals, it can be concluded that the stems of *C. sertanejus*, besides botanical and phytochemical differences, exhibit a pharmacological profile distinct from that of the Amazonian muirapuama, with similarity only in the positive anticholinesterase activity. This confirms that it is not a substitute drug, but indeed an adulterant.

**Keywords:** Psychopharmacology; *Croton*; *Ptychopetalum*; Drug adulterations.

## INTRODUÇÃO

A utilização de plantas é uma das mais antigas formas de terapêutica de grande parte da população mundial, tendo havido esforços para que tais produtos apresentem informações adequadas sobre sua segurança, eficácia e qualidade, com comprovação dos efeitos e ausência de toxicidade (WANG et al., 2023).

Uma das áreas de maior potencial terapêutico refere-se às patologias do sistema nervoso central (SNC), com efeitos no comportamento, humor, pensamento e sensações (CARLINI, 2003). Segmento relacionado é a dos chamados adaptógenos, produtos capazes de promover estado de adaptação a agentes estressores, melhorando o desempenho dos organismos em diversas condições (PANOSSIAN, BLENDER, 2020).

Mendes e Carlini (2007) listam diversas espécies

brasileiras com potenciais efeitos adaptógenos, como o guaraná (*Paullinia cupana* Kunth), a muirapuama ou marapuama (*Ptychopetalum olacoides* Benth.), dentre outras. A mais tradicional delas é a muirapuama ou marapuama, nomes que remetem às raízes de *P. olacoides* (Olacaceae), espécie amazônica inscrita na primeira edição da Farmacopeia Brasileira (SILVA, 1926), explorada há décadas no Brasil e também exportada a outros países (ELIZABETSKY, SIQUEIRA, 1998) e empregada em reumatismo, nevralgias, paralisias, na ataxia locomotora e impotência sexual masculina (MATTA, 1912; REIS, MENDES, 2018).

Pesquisas pré-clínicas com as raízes da muirapuama amazônica mostraram efeitos ansiogênico, neuroprotetor, facilitador da recuperação da memória, antioxidante, anticolinesterásico, antidepressivo e antiestresse (PIATO et al., 2010; SIQUEIRA et al., 2003; FIGUEIRÓ et al., 2010). O extrativismo praticado sobre

as raízes de *P. olacoides* e a falta de atividades de cultivo levaram inicialmente à sua adulteração por raízes da goiabeira (SILVA, 1935) e, mais recentemente, verificou-se a troca comercial por caules de origem desconhecida (ZAUPA et al., 2000; TOBIAS et al., 2007).

Na busca pelo esclarecimento dessa substituição comercial, Novello e colaboradores (2012) realizaram expedição de coleta à região sudoeste da Bahia e submeteram amostras floridas à taxonomista especialista no grupo botânico. Assim, identificou-se a espécie como *Croton echioides* Baill. (Euphorbiaceae), denominada pelos autores como 'muirapuama nordestina' como tentativa de diferenciação com a muirapuama amazônica. Dez anos depois, Sodré e

Silva (2022) publicaram a espécie *Croton sertanejus* cujos espécimes foram segregados de *C. echioides*, incluindo o material HUEFS 139049 (Parátipo). Então a espécie relacionada à muirapuama nordestina é de fato *C. sertanejus*.

Essa espécie se apresenta como arbustos (Figura 1) a árvores de geralmente 1,5-5 m de altura, com ramificação pseudomonopodial, caules acinzentados, indumento tomentoso ferrugíneo, folhas alternas estipuladas, limbo de base obtusa a arredondada com 4-6 glândulas subsésseis, inflorescências terminais com flores de coloração creme. Essa espécie não ocorre no bioma Amazônico, estando restrita ao bioma Caatinga (SODRÉ, SILVA, 2022).



**Figura 1** – Exemplares de *Croton sertanejus* - autoria Cláudio Roberto Novello

Na fitoquímica de *Croton* já foram encontrados óleos essenciais com monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, diterpenos clerodanos (típicos do gênero), esteroides, triterpenos, proantocianidinas no látex avermelhado, alcaloides e alguns flavonoides (SALATINO et al., 2007; MATOS, 2011). Na farmacologia do gênero *Croton* já foram verificadas ações biológicas como antibiótica, antitumoral, anti-inflamatória, hipoglicêmica, antiúlcera, dentre outras (SALATINO et al., 2007).

Os dados farmacológicos disponíveis de *C. sertanejus* (citados como *C. echioides*) são escassos, citando-se apenas atividade antioxidante, antileishmania e citotóxica/antiproliferativa (NOVELLO et al., 2010, NOVELLO et al., 2022; VENDRUSCOLO et al., 2022). Novello e colaboradores (2012) realizaram também uma abordagem farmacológica preliminar, verificando efeito estimulante dependente da dose e  $DL_{50}$  de 500 mg/Kg (via i.p.) ou maior (via oral), indicando baixa toxicidade aguda em camundongos. Sobre efeitos no sistema nervoso central, há pouca evidência no gênero *Croton* (BERNARDI et al., 1991).

Desse modo, identificada adequadamente a muirapuama do nordeste brasileiro, objetivou-se avaliar as possíveis atividades farmacológicas dos seus caules em modelos voltados a ações no sistema nervoso central e, assim, verificar se há sentido em que possa ser um sucedâneo às raízes da muirapuama amazônica.

## MÉTODOS

### Material vegetal e preparação do extrato de *C. sertanejus*

Os caules foram adquiridos do distribuidor paulista Nutri Ervas Ervanaria e Especiarias, em embalagem rotulada como "marapuama - *Ptychopetalum* sp". O material foi comparado, por avaliação macroscópica, microscópica e por cromatografia em camada delgada (CCD), ao material coletado e identificado

pela prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Santos Carneiro Torres como *Croton sertanejus* Sodré & M.J.Silva, cuja exsicata está depositada no herbário da Universidade Estadual de Feira de Santana (coletor C.R. Novello CR 01 - HUEFES 1390149).

O material adquirido foi moído em moinho de martelos e, após uma maceração prévia por um período de 48 h, submetido à extração em Ultra-turrax com solvente hidroalcoólico 70% (v/v) por um período de 2 h, sendo 5 min de agitação seguidos por 5 min de repouso. O extrato foi filtrado, concentrado, liofilizado, armazenado em congelador e utilizado como lote único para todas as avaliações.

A documentação legal de acesso à biodiversidade foi obtida pelo prof. Dr. J.C.P. Mello (autorização de coleta nº 11995-3 de 02/11/2010, registro no IBAMA sob nº 1844493 / SISGEN # A114550).

### Fitoquímica do extrato

Novello (2011) detectou, nos caules de *C. sertanejus*, diterpenos clerodanos, esteroides, alcaloides indólicos e flavonoides. Como essa pesquisa fitoquímica ocorreu paralelamente à pesquisa farmacológica citada neste manuscrito e o extrato foi preparado e fornecido por Novello à época, os dados fitoquímicos descritos por ele são os mesmos para o extrato avaliado farmacologicamente nesta pesquisa.

### Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos jovens (origem Universidade Federal de São Paulo) na maioria dos testes, e ratos Wistar machos jovens (origem Universidade de Campinas) apenas no modelo da esQUIVA-passiva em função do equipamento disponível. Os animais foram mantidos no Laboratório Experimental de Farmacologia da Universidade Bandeirante de São Paulo (Uniban) por, no mínimo, uma semana em grupos de 5 ou 10 animais por caixa, em sala com temperatura de  $24 \pm 2$  °C, com ciclo claro/escuro (12h), com água fresca e comida *ad*

*libitum* até 60 min antes do início dos experimentos. Os procedimentos seguiram os Princípios Éticos na Experimentação Animal, cujo projeto foi aprovado sob nº 20090161.

### **Reagentes e solventes**

Foram utilizados monooleato de sorbitan etoxilado (Tween 80), hexabarbital, escopolamina, formalina, imipramina e apomorfina (Sigma Chemical Company), diclofenaco sódico (Novartis, lote S1443), guaraná pó (Purifarma, lote 104), tampão A (Tris 50 mM, pH 8,0), tampão B (Tris 50 mM, pH 8,0 contendo 0,1% de soro albumina bovina), acetilcolinesterase de peixe elétrico (Tipo VI-S, lote 087K7002), iodeto de acetiltiocolina, reagente de Ellmann (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico - DTNB) (Sigma-Aldrich) e placas de alumínio para cromatografia de sílica gel 60 F254 de 0,200 mm de espessura (Merck).

O extrato liofilizado de *C. sertanejus* foi dissolvido em água com gotas de Tween 80 e as demais substâncias (imipramina, escopolamina, apomorfina e formalina) foram diluídas somente com água. O hexabarbital foi solubilizado em solução de bicarbonato a pH 9,0 em banho maria.

### **Testes, doses, vias de administração e tempos de tratamento**

Foram selecionados modelos experimentais para avaliação preliminar de potenciais efeitos centrais (estimulante, depressor ou de alteração da coordenação motora), testes de avaliação das atividades ansiolítica (labirinto em cruz elevado e esquiva inibitória), antidepressiva (natação forçada e hipotermia induzida por apomorfina), antinociceptiva (teste da formalina), de reversão de amnésia induzida quimicamente (teste da esquiva passiva) e teste *in vitro* sobre a enzima acetilcolinesterase como rastreio de possível efeito em déficits de memória.

As doses do extrato de *C. sertanejus* foram definidas entre 1 e 100 mg/Kg do peso corpóreo dos animais a

partir dos resultados obtidos na triagem farmacológica inicial (NOVELLO et al., 2012). Quanto às vias de administração, empregaram-se as vias intraperitoneal (i.p.) e oral; quanto ao tempo, na maioria dos testes houve tratamento agudo e, em dois modelos, a administração foi feita por sete dias objetivando explorar possíveis efeitos após tratamento repetido. Desse modo buscou-se abranger melhor o espectro de possibilidades de efeitos farmacológicos do extrato.

### **Teste de atividade locomotora**

Foram utilizadas caixas de acrílico (40x20x25 cm) para camundongos onde o registro da movimentação é feito por células fotoelétricas. Os camundongos (N=10 por grupo) foram tratados agudamente, por via i.p., com 10 ou 50 mg/Kg do extrato (grupo teste) ou salina (grupo controle), sendo colocados nas caixas imediatamente após a administração e procedendo-se a contagem de movimentos por 120 min (BEZERRA et al., 2011).

### **Teste de coordenação motora**

O aparelho utilizado consiste de uma barra giratória de superfície áspera, com um diâmetro de 3 cm e comprimento de 60 cm, elevada a 40 cm da bancada, girando numa velocidade de 12 rpm. Realizou-se uma prévia seleção de camundongos nesse aparelho 24 h antes do teste e os camundongos aptos a permanecer no aparelho por, pelo menos, 60 segundos na fase de treinamento (N=8 ou 10 por grupo) foram tratados agudamente, por via i.p., com 10 ou 50 mg/Kg do extrato (grupo teste) ou salina (grupo controle). A avaliação foi feita durante 3 minutos, anotando-se o tempo de permanência na barra bem como o número de quedas, e realizada nos tempos de 30, 60 e 120 min após a administração (BEZERRA et al., 2011).

### **Teste de potenciação do sono barbitúrico**

Foram utilizados camundongos (N=10 por grupo) tratados agudamente, via i.p., com extrato nas doses de 10 ou 50 mg/Kg (grupo teste) ou salina (grupo controle); após 60 min, os animais receberam

hexabarbital 80 mg/Kg também por via i.p., avaliando-se o tempo entre a perda e a recuperação do reflexo de endireitamento do animal (BEZERRA et al., 2011).

#### **Teste do labirinto em cruz elevado (LCE)**

Foi utilizado um aparato de madeira composto por dois braços abertos opostos (30x5x25 cm) e dois braços fechados (30x5x25 cm), também opostos, conectados por uma plataforma central (5x5 cm) elevada a uma altura de 45 cm. Os camundongos (N=10 por grupo) foram tratados oralmente por sete dias com 10 ou 50 mg/Kg do extrato (grupo teste) ou salina (grupo controle). Uma hora após a última administração os animais foram colocados individualmente no centro do aparelho com a cabeça voltada para um dos braços fechados e os seus comportamentos registrados por 5 min, anotando-se medidas comportamentais clássicas como frequências de entradas e o tempo despendido nos braços abertos e fechados (PELLOW et al., 1985).

#### **Teste de esquiava inibitória (caixa claro-escuro)**

Empregou-se uma caixa de acrílico branco e preto (60x30x30 cm), com a parte branca iluminada com uma lâmpada de 100 W. Os camundongos (N=10 por grupo) foram tratados por sete dias por via oral com 1 ou 10 mg/Kg do extrato (grupo teste) ou salina (grupo controle); após cerca de 1 h da última administração foram colocados na parte clara da caixa e registrados por 5 min a latência de passagem do lado claro ao escuro, o tempo despendido em cada seção, o número de transições entre as áreas e o número de bolos fecais (BEZERRA et al., 2011).

#### **Teste de natação forçada**

O procedimento experimental consistiu em colocar camundongos, individualmente, em um cilindro de acrílico com 25 cm de diâmetro, 30 cm de altura e com 15 cm de água mantida a 24°C. Os camundongos (N=10 por grupo) foram tratados agudamente, por via oral, com salina (controle negativo), imipramina 30 mg/Kg (controle positivo) ou com 10 ou 50 mg/Kg

do extrato (grupo teste). Após uma hora, cada animal foi colocado no cilindro e o tempo de imobilidade foi registrado por 15 min (ESTANISLAU et al., 2011).

#### **Teste de hipotermia induzida por apomorfina**

A temperatura retal de camundongos (N=10 por grupo) tratados agudamente, por via oral, com 10 mg/Kg do extrato (grupo teste) ou salina (grupo controle) foi avaliada utilizando-se termômetros digitais, antes e 1 h após a injeção intraperitoneal de cloridrato de apomorfina 3 16 mg/Kg. Substâncias com ação antidepressiva bloqueiam a hipotermia induzida pela dose alta de apomorfina, mas não a induzida pela menor dose desse agonista dopaminérgico (BUENO et al., 2006).

#### **Teste da formalina**

Foram administrados aos camundongos (N=10 por grupo), agudamente por via oral, salina (controle negativo), diclofenaco sódico 25 mg/Kg (controle positivo) e extrato 100 mg/Kg (grupo teste); uma hora após, os animais recebem 20 µL da solução de formalina (1%) por aplicação subcutânea na pata esquerda anterior. Logo após a injeção, os animais foram colocados sob campânulas de vidro com observação individual do tempo em que passaram lambendo, mordendo ou agitando vigorosamente a pata, cronometrados nos primeiros 15 min seguintes à injeção (primeira fase) e até 30 min após (segunda fase) (SAWYNOK, LIU, 2003).

#### **Teste de esquiava passiva**

Foram utilizados ratos Wistar (N=10 por grupo), os quais foram tratados agudamente com salina via oral (controle negativo), salina via oral seguido de escopolamina 1 mg/Kg i.p. (controle positivo) ou com 100 mg/Kg do extrato seguido de escopolamina 1 mg/Kg i.p. (grupo teste).

O procedimento experimental consistiu em colocar os animais em equipamento que consiste de duas caixas acrílicas, clara e escura (30x21x30 cm cada),

interligadas por uma pequena porta retangular; o assoalho metálico da caixa escura permite a aplicação de choques como estímulo aversivo. A execução envolveu uma fase de treino (ou aquisição) e outra de teste (ou retenção). No treino, colocou-se o animal na parte clara e, após 10 s para alguma adaptação, a passagem entre as câmaras foi aberta e anotou-se o tempo que o animal demorou a entrar na parte escura (latência de aquisição); a passagem entre as câmaras foi fechada e aplicaram-se dois choques nas patas do animal (0,8 mA por 1 s). O animal foi retirado, deixado na gaiola por 24 h e então novamente colocado no equipamento, anotando-se o novo tempo em que demorou em passar da câmara clara à escura (latência de retenção), com tempo máximo de espera de 300 s (GALVÃO et al., 2002).

#### **Teste de avaliação da atividade anticolinesterásica**

Empregando-se cromatofolhas de alumínio e sílica gel 60 F<sub>254</sub> Merck, foi utilizado um sistema cromatográfico (hexano: diclometano: metanol 6:3:1 v/v) eficiente para o extrato bruto da planta (NOVELLO, 2011). Após eliminação do solvente, as cromatoplasmas foram borrifadas com solução aquosa de iodeto de acetiltiocolina 1 mM (substrato), em seguida com o reagente de Ellman 1 mM (DTNB) e finalmente com a enzima acetilcolinesterase de peixe elétrico 3 U/mL. A enzima acetilcolinesterase hidrolisa o substrato de acetiltiocolina gerando como produto a tiocolina, que reage com o reagente de Ellmann (DTNB) produzindo o 2-nitrobenzoato-5-mercaptotiocolina e o 5-tio-2-nitrobenzoato; este último é evidenciado pela coloração amarela que recobre as placas. A inibição da atividade enzimática é verificada pelo surgimento de manchas esbranquiçadas sob um fundo amarelado (ELLMANN et al., 1961; RHEE et al., 2001).

Para a avaliação espectrofotométrica (ELLMANN et al., 1961), em tubos de ensaio foram acrescentados o extrato de *C. sertanejus* em diferentes concentrações (5 a 0,05 mg/mL), o reagente de Ellmann (DTNB 0,13 mM) e a enzima acetilcolinesterase (3,19 mM). Utilizou-se,

como padrão, extrato de guaraná na concentração de 10 mg/mL (TREVISAN et al., 2003) e um controle com apenas o solvente utilizado para solubilizar a amostra. Os ensaios foram feitos em duplicata e a leitura realizada em espectrofotômetro a 405 nm, com oito leituras a cada 13 s, inicialmente sem adição da enzima para medição da hidrólise espontânea, e em seguida com a adição da enzima. Dos resultados após a adição da enzima foram subtraídos os valores da hidrólise não-enzimática que ocorreram antes da adição. A velocidade máxima da reação enzimática foi obtida por regressão linear da medição da diferença da densidade ótica/minuto, usando 8 pontos. O cálculo de inibição enzimática foi obtido pela expressão (SEIDL, 2010):

$\% \text{ inibição} = 100 - (\text{taxa da reação amostra} / \text{taxa da reação controle} \times 100)$ . Cada concentração foi analisada em triplicata e os resultados expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

#### **Avaliação estatística**

Utilizou-se o GraphPad Software InStat 3.05 aplicando-se ANOVA de uma via seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, nos casos significantes. Adotou-se  $p \leq 0,05$  como nível mínimo de significância e os resultados estão expressos em média e desvio padrão da média.

## **RESULTADOS**

#### **Testes preliminares**

Os dados de avaliação preliminar de potenciais efeitos centrais estão expressos na Tabela 1 e mostraram que o extrato de *C. sertanejus* promoveu diminuição da movimentação motora dos camundongos tratados com a dose de 50 mg/Kg (i.p.) em 120 min de avaliação, mas não aumentou o tempo de sono induzido por hexabarbital nem alterou a coordenação motora dos animais.

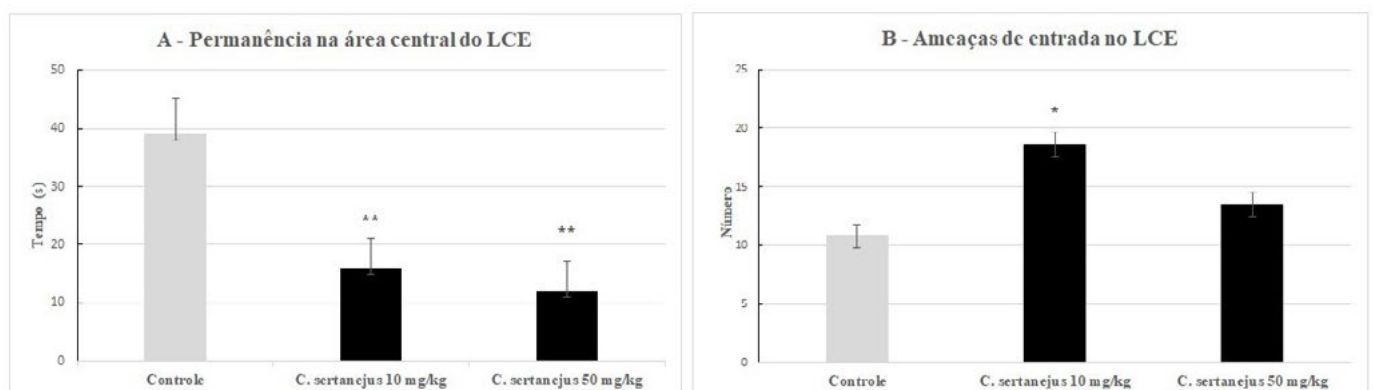
**Tabela 1.** Avaliação preliminar de potenciais efeitos centrais em camundongos tratados agudamente com extrato de *C. sertanejus*.

Teste	Tempo de avaliação (min)	Controle	<i>C. sertanejus</i>	<i>C. sertanejus</i>
			10 mg/Kg	50 mg/Kg
Movimentação espontânea (nº de interrupções do feixe fotoelétrico)	120	1438 ± 800	927 ± 857	605 ± 243*
Tempo de coordenação motora (min)	30	2,60 ± 0,6	2,41 ± 1,0	2,68 ± 0,8
	60	2,94 ± 0,2	2,76 ± 0,8	2,52 ± 0,9
(tempo de permanência na barra em min)	120	2,91 ± 0,3	2,82 ± 0,6	2,52 ± 0,8
Tempo de sono (min)	Latência	2,04 ± 1,1	2,08 ± 1,3	2,11 ± 1,0
	Tempo total	42,3 ± 20,1	47,0 ± 18,7	54,0 ± 22,0

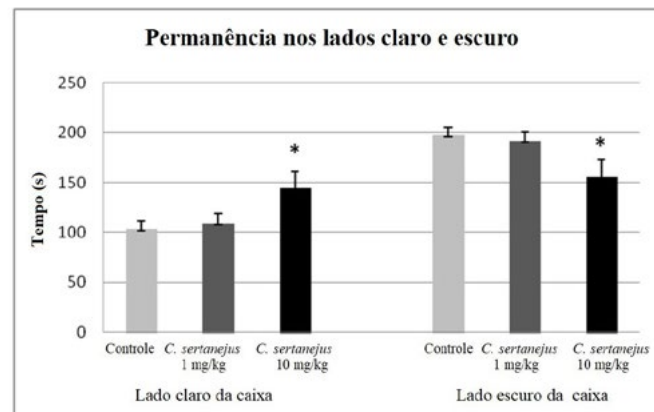
N= 8 ou 10 animais por grupo; dados expressos em média ± desvio padrão. Estatisticamente diferente do controle – ANOVA (\*p<0,05 – teste de Tukey)

### Testes para avaliação da atividade ansiolítica

Os resultados dos testes do LCE estão apresentados Figura 2 (A e B). É possível verificar diferenças significativas no tempo de permanência na área central (doses de 10 e 50 mg/Kg) e no número de ameaças de entrada nos lados abertos (10 mg/Kg); outros aspectos interessantes, mas sem significância estatística, são o maior tempo nos braços abertos (dose de 10 mg/Kg) e o menor número de bolos fecais nos animais tratados com ambas as doses do extrato. No teste da caixa claro escuro, foram encontrados valores significantes no maior tempo na área clara para os animais tratados com a dose de 10 mg/Kg, com respectivo menor tempo na área escura (Figura 3). Considerados em conjunto, esses dados sugerem possível atividade ansiolítica do extrato de *C. sertanejus*, principalmente na dose de 10 mg/Kg.



**Figura 2.** Permanência na área central (A) e Ameaças de entrada (B) no LCE de animais tratados oralmente por 7 dias com extrato de *C. sertanejus*. Dados expressos em tempo (s) e número (média ± desvio padrão); N= 9 e 10 animais por grupo. Estatisticamente diferentes dos controles (ANOVA; \*p<0,05 e \*\*p<0,01; teste de Tukey).



**Figura 3.** Tempo de permanência nos lados claro e escuro da caixa de animais tratados oralmente por 7 dias com liofilizado de *C. sertanejus*. Dados expressos em tempo (média  $\pm$  desvio padrão); N= 10 animais por grupo. Estatisticamente diferente do controle (ANOVA; \* $p \leq 0,05$  – teste de Tukey).

### Testes para avaliação da atividade antidepressiva

Foram realizados os testes natação forçada com camundongos tratados agudamente via oral com doses de 10 ou 50 mg/Kg (N= 10 por grupo) e de hipotermia induzida por apomorfina com camundongos tratados agudamente via oral com dose de 10 mg/Kg (N= 9 ou 10 por grupo). Em ambos, os resultados obtidos nos grupos tratados não se diferenciam do desempenho dos animais dos grupos controles, evidenciando ausência dessas atividades para o extrato de *C. sertanejus* em tratamento agudo e nas doses utilizadas (dados não mostrados).

### Teste da formalina

Os resultados obtidos (Tabela 2) mostram ausência de efeito antinociceptivo do extrato liofilizado na primeira fase (0-15 min) mas aumento significativo no tempo de lambertura das patas na segunda fase (15-30 min) para o grupo *C. sertanejus* 100 mg/Kg no intervalo de 20-25 min. O fármaco do grupo controle positivo, por algum motivo não previsto, também não promoveu os efeitos esperados de redução do tempo de lambertura. Esse resultado indica ausência de efeito antinociceptivo, mas sugere um efeito pró-inflamatório ou de hiperalgesia induzida pelo extrato.

**Tabela 2.** Tempo de lambedura (em segundos) das patas de animais registrados em diferentes intervalos (min) após tratamento oral agudo com salina (controle), diclofenaco sódico e extrato de *Croton sertanejus*.

Tempos (min)	Salina	Diclofenaco 10 mg/Kg	<i>C. sertanejus</i> 100 mg/Kg
0 – 5	29,4±11,4	47,0±20,4	27,5±12,1
5 – 10	24,4±11,8	33,5±22,3	38,2±17,9
10 – 15	12,4±11,1	18,2±14,0	22,7±24,1
15 – 20	34,6±18,8	37,8±15,7	32,5±24,3
20 – 25	38,8±25,8	37,7±24,0	73,3±40,0*
25 – 30	26,6±38,6	42,5±26,4	56,2±32,2

N= 10 por grupo; dados expressos em média ± desvio padrão. Estatisticamente diferente do controle e diclofenaco (ANOVA; \*p<0,01 - teste de Tukey).

### Teste de esQUIVA passiva

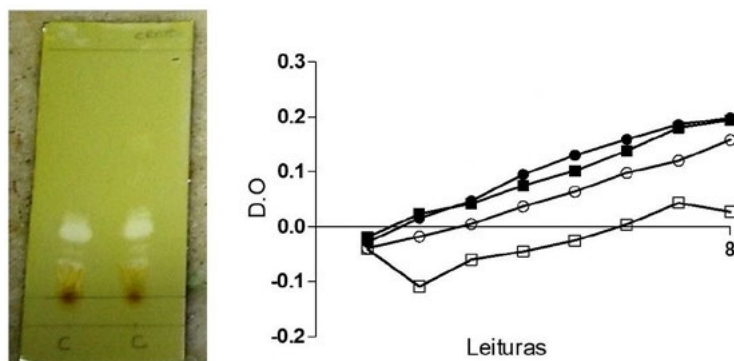
Os resultados deste teste, um modelo clássico para avaliação de aprendizagem e memória de roedores, não demonstraram diferenças significativas entre os grupos (N= 10), não havendo reversão dos efeitos amnésicos induzidos pela escopolamina nos animais tratados agudamente via oral com 100 mg/Kg do extrato (dados não mostrados).

### Teste de avaliação da atividade anticolinesterásica

Essa atividade foi inicialmente avaliada em modelo de CCD na qual a formação de halos brancos nas placas onde anteriormente realizou-se o desenvolvimento do extrato indica inativação da enzima acetilcolinesterase pelas substâncias do extrato de *C. sertanejus*, as quais impedem a geração do produto de degradação citado (íon amarelo) (Figura 4 – à esquerda). Na avaliação espectrofotométrica, os dados obtidos foram

montados em gráfico com densidade ótica versus tempo de leitura obtendo-se a Figura 4 (à direita), com destaque aos valores e resultados mais expressivos.

Considerando-se a linha do controle como 100% de atividade enzimática (tubo sem inibidor da ação da enzima) e comparando-se com os valores dos extratos num mesmo ponto de leitura (p.ex.: tempo 7), verifica-se que o extrato de guaraná inibe 35,5% da ação da acetilcolinesterase; já o extrato de *C. sertanejus* nas concentrações de 1 e 5 mg/mL inibem, respectivamente, 3,2% e 76,8% da ação da enzima, demonstrando em termos quantitativos uma faixa de ação potencial para essa atividade farmacológica, de acordo com a dose utilizada. A partir desses dados estimou-se a IC<sub>50</sub> do extrato como sendo de 2,87 mg/mL.



**Figura 4.** Avaliação da atividade anticolinesterásica do extrato de *C. sertanejus* por CCD (à esquerda) e por espectrofotometria (à direita). Extratos de *C. sertanejus* 1 mg/mL (■) e 5 mg/mL (□), de guaraná 10 mg/mL (○) em relação ao controle (●).

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o efeito de *C. sertanejus* em modelos de sistema nervoso central para caracterizar farmacologicamente essa espécie, bem como buscou avaliar se os caules da marapuama nordestina podem ser sucedâneos comerciais às raízes da marapuama amazônica.

Os resultados mostraram que o extrato liofilizado de *C. sertanejus* promove um efeito depressor no teste da atividade locomotora na dose de 50 mg/Kg, apresenta um efeito tipo ansiolítico expresso em três parâmetros dos dois modelos animais utilizados, bem como inibe a enzima acetilcolinesterase *in vitro*; adicionalmente, mostra também um efeito de hiperalgia na dose de 100 mg/Kg no modelo da formalina. O efeito tipo ansiolítico de *C. sertanejus* é interessante e deve ser melhor explorado em pesquisas futuras pelo interesse clínico nesse efeito farmacológico.

Na comparação entre as espécies, os efeitos de *C. sertanejus* mostram similaridade com *P. olacoides* na redução da atividade locomotora (PAIVA et al., 1998) e na positividade no teste anticolinesterásico (FIGUEIRÓ et al., 2010). Cabe salientar que, apesar do extrato de *C. sertanejus* apresentar atividade inibitória *in vitro* sobre a enzima acetilcolinesterase, relacionada a sistemas centrais ligados à memória, o tratamento não reverteu os efeitos amnésicos da escopolamina em tratamento

agudo, enquanto os efeitos benéficos sobre a melhora de roedores jovens e adultos foi amplamente avaliada para o *P. olacoides* (SILVA et al., 2004). No entanto, novas avaliações após tratamentos crônicos e em outros modelos seriam oportunas para confirmação do potencial indicado no efeito *in vitro*.

Quanto às diferenças, o efeito tipo ansiolítico de *C. sertanejus* é oposto ao obtido para *P. olacoides*, que mostrou perfil ansiogênico (SILVA et al., 2002); os testes de atividade antidepressiva foram negativos para *C. sertanejus*, em contraposição aos efeitos de *P. olacoides* (neste caso, com as cascas dos caules), que reduziram o tempo de imobilidade no modelo da natação forçada evidenciando potencial antidepressivo (PAIVA et al., 1998; PIATO et al., 2009). Quanto aos outros modelos farmacológicos (coordenação motora, tempo de sono e teste da formalina), não foram encontrados estudos com *P. olacoides* que permitissem comparações.

Em relação ao efeito de aumento do tempo de lambadura no teste da formalina, encontrado nesta pesquisa, deve ser destacado como um aspecto negativo e provavelmente indicativo de uma reação adversa com indução de hiperalgesia. Vale citar que há dados de outras espécies de *Croton* com efeitos anti-inflamatórios bem como das sementes de *C. tiglium* L. do qual se extrai o óleo de *Croton*, um clássico agente inflamatório (SALATINO et al., 2007). Novas pesquisas

são necessárias para adequado entendimento desse efeito em relação ao uso clínico.

## CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos, pode-se concluir que os caules de *C. sertanejus* apresentam perfil farmacológico distinto das raízes de *P. olacoides*, não se caracterizando como uma droga vegetal sucedânea da muirapuama amazônica, pois os perfis farmacológicos das duas espécies se mostraram distintos, não devendo ser consideradas sinonímias ou intercambiáveis.

É evidente também a diferença entre o volume e diversidade de estudos disponíveis, amplamente favoráveis à *P. olacoides* e realizados com material vegetal da região amazônica. No entanto, sem uma cadeia adequada de produção do material vegetal e abastecimento de mercado, esse volume de literatura apenas acaba estimulando a adulteração comercial, a produção de fitoterápicos e cosméticos com material incorreto e mesmo induzindo a erros de pesquisas químicas e farmacológicas, o que piora progressivamente o correto entendimento das espécies e seus efeitos.

Novas pesquisas com *C. sertanejus*, incluindo avaliações das suas raízes, são oportunas para aprofundar os dados preliminares aqui expostos e contribuir ao completo entendimento dos efeitos dessa espécie.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

## REFERÊNCIAS

BERNARDI, M.M.; DE SOUZA-SPINOSA, H.; BATATINHA, M.J.; GIORGI, R. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 285-287, 1991. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90090-z](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90090-z).

BEZERRA, A.G.; MENDES, F.R.; TABACH, R.; CARLINI, E.A. Effects of a hydroalcoholic extract of *Turnera diffusa* in tests for adaptogenic activity. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, n. 1, p. 121-127, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000019>.

BUENO, A.X.; MOREIRA, A.T.S.; SILVA, F.T.; ESTEVAM, C.S.; MARCHIORO, M. Effects of the aqueous extract from *Hyptis pectinata* leaves on rodent central nervous system. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 3, p. 317-323, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000300007>.

CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 75, n. 3, p. 501-512, 2003. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00112-6).

ELIZABETSKY, E.; SIQUEIRA, I. Marapuama. **Revista Racine**, v.8, n.43, p.16-19, 1998.

ELLMANN, G.L.; COURTNEY, K.D.; ANDRES, J.R.V.; FEATHERSTONE, R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).

ESTANISLAU, C.; RAMOS, A.C.; FERRARESI, P.D.; COSTA, N.F.; CARVALHO, H.M.C.P.; BATISTELA, S. Individual differences in the elevated plus-maze and the forced swim test. **Behavioral Processes**, v. 86, n. 1, p. 46-51, 2011. [10.1016/j.beproc.2010.08.008](https://doi.org/10.1016/j.beproc.2010.08.008).

FIGUEIRÓ, M.; ILHA, J.; POCHMANN, D.; PORCIÚNCULA, L.O.; XAVIER, L.L.; ACHAVAL, M.; NUNES, D.S.; ELISABETSKY, E. Acetylcholinesterase inhibition in cognition-relevant brain areas of mice treated with a nootropic Amazonian herbal (Marapuama). **Phytomedicine**, v. 17, n. 12, p. 956-962, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.009>.

GALVÃO, S.M.; MARQUES, L.C.; OLIVEIRA, M.G.; CARLINI, E.A. *Heteropterys aphrodisiaca* (extract

BST0298): a Brazilian plant that improves memory in aged rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, n. 3, p. 305-311, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00402-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00402-0).

MATOS, L.M.M. **Química de espécies nativas de Croton L. (Euphorbiaceae)**. 2011. Dissertação (Mestrado em Botânica). Instituto de Biociências/USP, São Paulo.

MATA, A.A. **Flora médica brasiliense**. Manaus: Valer Editora, 1912.

MENDES, F.R.; CARLINI, E.A. Brazilian plants as possible adaptogens: An ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, n.3, p. 493-500, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.024>.

NOVELLO, C.R.; DÜSMAN, E.; BALBINOT, R.B.; PAULA, J.C.; NAKAMURA, C.V.; MELLO, J.C.P.; SARRAGIOTTO, M.H. Antileishmanial activity of neo-clerodane diterpenes from *Croton echioides*. **Natural Product Research**, v. 36, n. 4, p. 925-931, 2022. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1851221>.

NOVELLO, C.R.; KUTSCHENKO, A.P.; PIRES, M.E.V.; MARQUES, L.C.; VIDOTTI, G.J.; SARRAGIOTTO, M.H.; MELLO, J.C.P. Antioxidant capacities of indole alkaloids from *Croton echioides*. In: **V Simpósio Iberoamericano de Plantas Mediciniais**, 2010, Itajai. V Simpósio Iberoamericano de Plantas Mediciniais, 2010. v. CD1.

NOVELLO, C.R. **Estudo fitoquímico e biológico do lenho de Croton echioides (Baill.) Euphorbiaceae**. 2011. Tese (Doutorado em Química). Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR.

NOVELLO, C.R.; MARQUES, L.C.; MIYAZAKI, C.R.; MILANEZE-GUTIERRE, M.A.; CARNEIRO-TORRES, D.S.; SARRAGIOTTO, M.H.; MELLO, J.C.P. Morphoanatomy and pharmacognostic study of the wood of *Croton echioides*, the Northeastern Marapuama. **Revista**

**Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, p. 946-956, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000062>.

PAIVA, L.A.F.; RAO, V.S.N.; SILVEIRA, E.R. Effects of *Ptychopetalum olacoides* extract on mouse behavior in forced swimming and open field tests. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 4, p. 294-296, 1998. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199806\)12:4<294::AID-PTR230>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199806)12:4<294::AID-PTR230>3.0.CO;2-3).

PANOSSIAN, A.; BRENDLER, T. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, p.236, 2020. <https://doi.org/10.3390/ph13090236>

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 3, p. 149-167, 1985. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7).

PIATO, A.L.; DETANICO, B.C.; LINCK, V.M.; HERRMANN, A.P.; NUNES, D.S.; ELISABESTKY, E. Anti-stress effects of the "tonic" *Ptychopetalum olacoides* (Marapuama) in mice. **Phytomedicine**, v. 17, n. 3-4, p. 248-253, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.07.001>.

PIATO, A.L.; RIZON, L.P.; MARTINS, B.S.; NUNES, D.A.; ELISABESTKY, E. Antidepressant profile of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Marapuama) in mice. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 4, p. 519-524, 2009. <https://doi.org/10.1002/ptr.2664>.

REIS, L.F.; MENDES, F.R. *Ptychopetalum olacoides* Benth. In: **Medicinal and Aromatic Plants of South America. Brazil**. 1.ed. Dordrecht: Springer Nature BV, 2018. v.5, p.401-411.

RHEE, I.K.; VAN DE MEENT, M.; INGANINAN, K.; VERPOORTE, R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography A**, v. 915, n. 1-2, p. 217-223, 2001. <https://doi.org/10.1016/s0021->

9673(01)00624-0.

SALATINO, A.; SALATINO, M.L.F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, p. 11-33, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000100002>.

SAWYNOK, J.; LIU, X.J. The formalin test: characteristics and usefulness of the model. **Reviews in Analgesia**, v. 7, n. 2, p. 145-163, 2003. <https://doi.org/10.3727/000000003783992982>.

SEIDL, C. **Pesquisa de substâncias naturais inibidoras da acetilcolinesterase**. 2010. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Departamento de Farmácia / Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR.

SILVA, A.L.; BARDINI, S.; NUNES, D.S.; ELISABETSKY, E. Anxiogenic properties of *Ptychopetalum olacoides* Benth. (marapuama). **Phytotherapy Research**, v. 16, n. 3, p. 223-226, 2002. <https://doi.org/10.1002/ptr.825>.

SILVA, A.L.; PIATO, A.L.S.; BARDINI, S.; NETTO, C.A.; NUNES, D.S.; ELISABETSKY, E. Memory retrieval improvement by *Ptychopetalum olacoides* in young and aging mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 95, n. 2-3, p. 199-203, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.07.019>.

SILVA, R.A.D. Muirapuama: plantas medicinaes do Brasil. **Revista da Flora Medicinal** v. 1, n. 8, p. 383-392, 1935.

SILVA, R.A.D. **Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil**. 1ª ed. São Paulo: Nacional, 1926.

SIQUEIRA, I.R.; FOCHESTATTO, C.; SILVA, A.L.; NUNES, D.S.; BATTATINI, A.M.; NETTO, C.A.; ELISABETSKY, E. *Ptychopetalum olacoides*, a traditional Amazonian "nerve tonic", possesses anticholinesterase activity. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 75, n. 3, p. 645-650, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00113-8).

SODRÉ, R.C.; SILVA, M.J. da. *Croton sertanejus*, a new species from seasonally dry tropical forest in Brazil, and redescription of *C. echioides* (Euphorbiaceae). **European Journal of Taxonomy**, v. 839, p. 14-38, 2022. <https://doi.org/10.5852/ejt.2022.839.1929>

TOBIAS, M.L.; OLIVEIRA, F.; OLIVEIRA, K.P.; MARQUES, L.C. Controle de qualidade de drogas vegetais de farmácias de manipulação de Maringá (Paraná-Brasil). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 95-103, 2007. <https://doi.org/10.5216/ref.v4i1.2126>.

TREVISAN, M.T.S.; MACEDO, F.V.V.; VAN DE MEENT, M.; RHEE, I.K.; VERPOORTE, R. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 301-304, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300002>.

VENDRUSCOLO, I.; VENTURELLA, S.R.T.; BRESSIANI, P.A.; MARCO, I.G.; NOVELLO, C.R.; ALMEIDA, I.V.; VICENTINI, V.E.P.; MELLO, J.C.P.; DÜSMAN, E. Cytotoxicity of extracts and compounds isolated from *Croton echioides* in animal tumor cell (HTC). **Brazilian Journal of Biology**, v. 82, p. e264356, 2022. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.264356>. eCollection 2022.

WANG, H.; CHEN, Y.; WANG, L.; LIU, Q.; YANG, S.; WANG, C. Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. **Frontiers in pharmacology**, v.14, p.1265178, 2023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265178>

ZAUPA, C.; CARRASCHI, L.; SILVA, E.A.; CHANKE, A.L.S.; USHIROBIRA, T.M.A.; MARQUES, L.C. Controle de qualidade farmacobotânico e legal de fitoterápicos comercializados nas farmácias de Maringá (PR). **Revista Racine**, v. 10, n. 58, p. 32-38, 2000.

## Do the anti-reproductive effects of fluoxetine involve changes in seminal vesicle contraction? A preclinical study

*Os efeitos anti-reprodutivos da fluoxetina envolvem alterações na contração da vesícula seminal? Um estudo pré-clínico*

**Edilson Dantas da Silva Junior, Jonas Ivan Nobre Oliveira, Elaine Cristina Gavioli**

Department of Biophysics and Pharmacology, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil.

\***Autor correspondente:** Edilson Dantas da Silva Junior (ORCID: 0000-0001-5505-8056)

E-mail: edilson.dantas@ufrn.br

*Data de Submissão:* 06/03/2025; *Data do Aceite:* 24/06/2025.

**Citar:** SILVA JUNIOR, E.D.; OLIVEIRA, J.I.N.; GAVIOLI, E.C. Do the anti-reproductive effects of fluoxetine involve changes in seminal vesicle contraction? A preclinical study. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 4, p. 19 - 27, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.4-3>

---

### RESUMO

O tratamento com fluoxetina é capaz de induzir ejaculação retardada em humanos. Esse efeito pode ser o resultado da ação direta da fluoxetina no músculo liso da vesícula seminal, reduzindo sua atividade motora e a emissão do sêmen durante a ejaculação. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos *in vitro* da fluoxetina nas contrações da vesícula seminal de ratos induzidas por KCl ou pelos agonistas autonômicos noradrenalina ou carbacol. A vesícula seminal de ratos foi isolada e montada em um sistema de banho de órgãos. Os tecidos foram submetidos a curvas de concentração-resposta para KCl, noradrenalina ou carbacol na ausência ou presença de fluoxetina (1, 3 ou 10  $\mu\text{M}$ ) pré-incubada por 40 minutos. Curvas concentração-resposta para KCl na presença de 3  $\mu\text{M}$  de fluoxetina também foram geradas usando uma solução nutritiva normal, seguida pela adição cumulativa de  $\text{CaCl}_2$ , ou usando uma solução nutritiva com alta concentração de  $\text{CaCl}_2$ . A fluoxetina *in vitro* reduziu o efeito máximo do KCl, da noradrenalina e do carbacol na vesícula seminal de ratos. Os efeitos da fluoxetina nas contrações da vesícula seminal induzidas por KCl foram revertidos pela adição de cálcio exógeno ou atenuados quando os tecidos foram expostos a uma solução nutritiva contendo alta concentração desse íon. Em conclusão, a fluoxetina afeta negativamente a contratilidade da vesícula seminal de ratos.

**Palavras-chave:** Fluoxetina; Vesícula seminal; Ratos; Músculo liso; Atividade motora.

### ABSTRACT

Fluoxetine treatment has been found to induce delayed ejaculation in humans. This effect may result from fluoxetine's direct action on the smooth muscle of the seminal vesicle, potentially hindering its motor activity and seminal emission during ejaculation. Therefore, this study aimed to assess the effects of *in vitro* fluoxetine on contractions of rat seminal vesicle induced by KCl or autonomic agonists noradrenaline or carbachol. The rat seminal vesicle was isolated and mounted in an organ bath setup. The tissues were subjected to concentration-response curves for KCl, noradrenaline, or carbachol in the absence or presence of fluoxetine (1, 3, or 10  $\mu\text{M}$ ) pre-incubated for 40 minutes. Concentration-response curves for KCl in the presence of 3  $\mu\text{M}$  fluoxetine were also generated using a normal nutrient solution, followed by the cumulative addition of  $\text{CaCl}_2$ , or using a nutrient solution with a high concentration of  $\text{CaCl}_2$ . *In vitro* fluoxetine reduced the maximal effect of KCl, noradrenaline

and carbachol on rat seminal vesicle. The effects of fluoxetine on KCl-induced seminal vesicle contractions were reversed by adding exogenous calcium or attenuated when the tissues were bathed with nutrient solution containing a high concentration of this ion. In conclusion, fluoxetine negatively affects the contractility of rat seminal vesicle.

**Keywords:** Fluoxetine; Seminal vesicle; Rats; Smooth muscle; Motor activity.

---

## INTRODUCTION

Fluoxetine is a selective 5-hydroxytryptamine (serotonin, 5-HT) reuptake inhibitor (SSRI) used for the long-term treatment of depression with well-known negative effects on male fertility. In addition, this drug is also indicated for the treatment of premature ejaculation, increasing the number of reproductive age men on SSRI therapy (PRATT et al., 2017; ROOSTAEE et al., 2025).

Studies performed in human or rodents have revealed that fluoxetine treatment exerts anti-reproductive effects, characterized by impairments in both sexual function (reduced libido, erectile dysfunction and delayed ejaculation) and semen quality (reduced number of sperm cells in ejaculate, decreased sperm motility, increased DNA fragmentation) (CHEN et al., 2025; DROBNIS, NANGIA, 2017). The exact mechanism underlying fluoxetine induced adverse effects on male reproduction remains under investigation. However, it appears to involve multiple mechanisms, including alterations in 5-HT levels in brain areas associated to orgasm and ejaculatory control, disruption of hypothalamic–pituitary–gonad axis, and impaired spermatogenesis. Additionally, it has been suggested that fluoxetine may directly affect the contractility of smooth muscle in the genitourinary tract, such as in the vas deferens or epididymal duct, which could contribute to delayed ejaculation (BEZERRA et al., 2019; PEDROSO et al., 2017). Nevertheless, the effects of fluoxetine on the contractility of seminal vesicle smooth muscle, a key organ involved in ejaculation, have not yet been thoroughly investigated and warrant further research.

The seminal vesicles are paired glandular structures that play a crucial role in the male reproductive system. These organs consist of secretory glandular tissue, regulated by parasympathetic innervation, and smooth muscle, which is influenced by both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. During the emission phase of ejaculation, sympathetic fibers from the hypogastric nerves stimulate contractions of the seminal vesicles and the prostate gland. This coordinated muscular activity facilitates the expulsion of spermatozoa and seminal fluid into the posterior urethra, enabling ejaculation (McKAY et al., 2023). It has also been reported that fluoxetine can induce significant histological alterations in rat seminal vesicles, primarily characterized by epithelial metaplasia, mucosal changes, and modifications in smooth muscle thickness. These alterations are suggested to potentially contribute to the delayed ejaculation associated with the use of this drug (AGGARWAL et al., 2014). However, the contractile function of the seminal vesicles was not evaluated in this study and may represent an additional mechanism by which fluoxetine affects ejaculation and, consequently, male reproductive capacity.

Therefore, this study aimed to evaluate the effects of *in vitro* fluoxetine on contractions of rat seminal vesicle induced by the depolarizing agent potassium chloride (KCl) or autonomic drugs such as noradrenaline (adrenoceptors agonist) or carbachol (muscarinic acetylcholine receptors agonist). Additionally, we sought to investigate the role of calcium, a key mediator of smooth muscle contraction, in the effects of fluoxetine on seminal vesicle contractility.

## METHODS

### Animals

Male (60–90 days old/200–300 g) Wistar rats were obtained from the Animal Facility of the Bioscience Center of the Federal University of Rio Grande do Norte (Natal, Brazil), and maintained under controlled conditions (25 °C, 12/12 h light/dark cycle) until the time of experiments. All experimental procedures described in this study were previously approved by the local Ethics Committee for the Use of Experimental Animals at the Federal University of Rio Grande do Norte (Protocol number 0058/2018) and are in accordance with the ARRIVE guidelines (KILKENNY et al., 2010).

### Rat seminal vesicle isolation for organ bath studies

The animals were euthanized by decapitation. The seminal vesicles were exposed and carefully excised, cleaned from adjacent tissues (including copulatory plugs) and mounted in a 10 ml organ bath under 1.0 g tension. Tissues were bathed in a physiological salt solution (nutrient solution) with the following composition (mM): 138.0 NaCl; 5.7 KCl; 1.8 CaCl<sub>2</sub>; 15.0 NaHCO<sub>3</sub>; 0.36 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, and 5.5 glucose, prepared in glass distilled deionized water, bubbled with air, and maintained at 32 °C and pH 7.4. Changes in isometric tension in the rat seminal vesicle were recorded with a force displacement transducer (Ugo Basile, Italy) coupled to a Gemini two-channel physiographic recorder (Ugo Basile, Italy). After a 30 min stabilization period, the tissues were incubated with KCl 80 mM for 5 min to evaluate tissue viability. The preparation was then washed out and after 40 min the experiments were performed.

### Cumulative concentration-response curves for KCl or agonists in the absence or presence of fluoxetine in rat seminal vesicle

Cumulative concentration-response curves for KCl (depolarizing agent; 5, 10, 20, 40, 80 and 120 mM), noradrenaline (adrenoceptor agonist; 10<sup>-8</sup>M – 10<sup>-4</sup>M)

or carbachol (muscarinic acetylcholine receptor agonist; 10<sup>-7</sup>M – 10<sup>-3</sup>M) were constructed in the absence or presence of three concentrations of fluoxetine (1, 3 and 10 μM). After checking tissue viability and equilibration time, isolated rat seminal vesicle was repeatedly stimulated with cumulative concentration-response curves for KCl, noradrenaline or carbachol (40 min between curves) until steady effects were obtained (usually two times). Thereafter, the curves to KCl, noradrenaline or carbachol were obtained in the absence (control) or presence of increasing concentrations of fluoxetine. Each concentration of antagonist was equilibrated with the tissues for 40 min and during intervals of successive curves the preparation was carefully washed out with nutrient solution.

In another set of experiments, cumulative concentration-response curves for KCl were constructed in the absence or presence of fluoxetine 3 μM. When maximum contractile effect of KCl in the presence of fluoxetine 3 μM was reached, cumulative concentration response curves for calcium chloride (CaCl<sub>2</sub>; 3, 10, 30 and 100 mM) were immediately made without washing out the preparation. Thus, cumulative concentration-response curves for KCl were also constructed in the absence or presence of fluoxetine 3 μM in tissues bathed with nutrient solution containing CaCl<sub>2</sub> 10 mM.

### Pharmacological parameters

The pharmacological parameters E<sub>max</sub> (maximum contractile effect induced by an exogenous substance) and pEC<sub>50</sub> (indicating potency, measured as the negative log of agonist concentration able to induce 50% of maximum response), were determined from cumulative concentration-response curves to allow comparisons between KCl/agonists curves in the presence or absence of fluoxetine.

### Data and statistical analysis

The data were calculated as gram of contraction

(contraction g). Curve fitting by non-linear regression for the calculation of  $pEC_{50}$  and  $E_{max}$  was performed with Prism v.5 software (San Diego, CA, USA). Whenever appropriate, values are presented as means  $\pm$  SEM. Non-paired t-tests were used for the comparisons between two groups. One-way ANOVA followed by the Dunnett's posttest was used for the comparisons of three or more groups. Two-way ANOVA followed by the Bonferroni's posttest was used for comparisons between two categorical independent variables. A p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. The results were obtained from groups of at least five experiments with different tissues from distinct animals.

## RESULTS

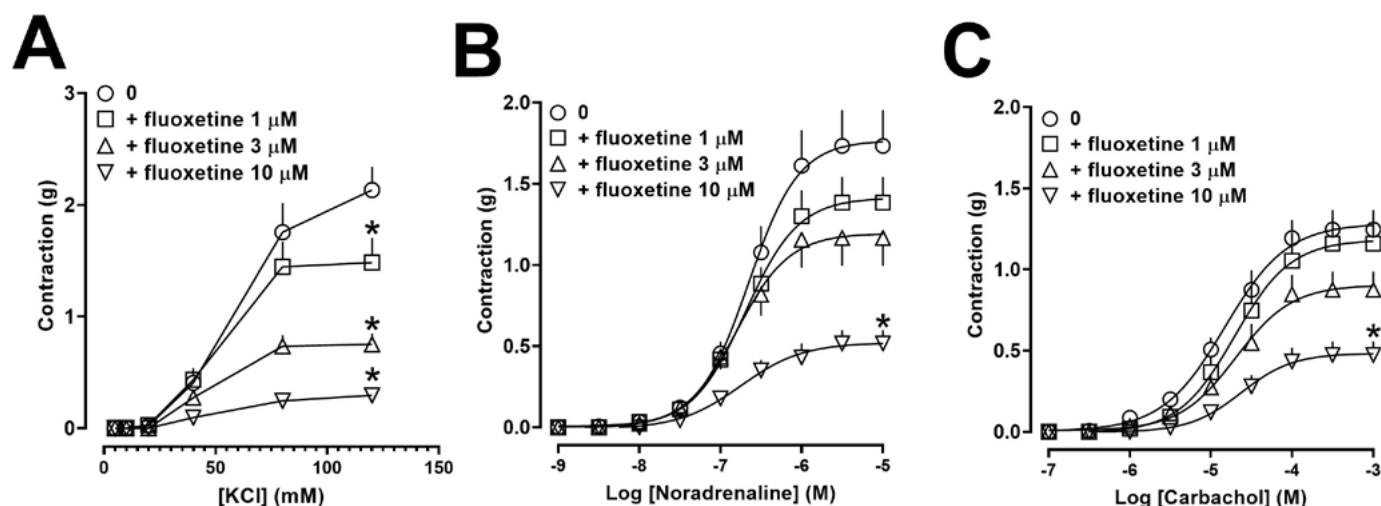
*In vitro* incubation of fluoxetine 1  $\mu$ M, 3  $\mu$ M and 10  $\mu$ M were able to diminish the KCl-induced seminal vesicle contractions, as demonstrated by a significant reduction in the maximum effect of this depolarizing agent of 30%, 65% and 85%, respectively (Figure 1A, Table 1). The potency of KCl to promote seminal vesicle contractions was unaffected by fluoxetine incubation (Figure 1A; Table 1). Thus, only fluoxetine 10  $\mu$ M was able to significantly decrease the maximum contractile effects of noradrenaline or carbachol in seminal vesicle by about 70% and 60%, respectively, without altering the potency of these agonists (Figure 1A and 1B; Table 1).

**Table 1:** Maximal contractions ( $E_{max}$ ) and the negative log of agonist concentration able to induce 50% of maximum response ( $pEC_{50}$ ) values for potassium chloride (KCl), noradrenaline or carbachol in the absence (control) or presence of fluoxetine (1, 3 or 10  $\mu$ M; pre-incubated for 40 min) in isolated seminal vesicle of rats.

Pharmacological Parameters		
KCl	$E_{max}$	$pEC_{50}$
Control (n=6)	2.1 $\pm$ 0.20	1.7 $\pm$ 0.04
+ fluoxetine 1 $\mu$ M (n=6)	1.5 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	1.6 $\pm$ 0.02
+ fluoxetine 3 $\mu$ M (n=6)	0.7 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.6 $\pm$ 0.02
+ fluoxetine 10 $\mu$ M (n=6)	0.3 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	1.7 $\pm$ 0.03
Noradrenaline	$E_{max}$	$pEC_{50}$
Control (n=6)	1.7 $\pm$ 0.22	6.6 $\pm$ 0.06
+ fluoxetine 1 $\mu$ M (n=6)	1.4 $\pm$ 0.16	6.7 $\pm$ 0.05
+ fluoxetine 3 $\mu$ M (n=6)	1.1 $\pm$ 0.17	6.8 $\pm$ 0.06
+ fluoxetine 10 $\mu$ M (n=6)	0.5 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	6.6 $\pm$ 0.06
Carbachol	$E_{max}$	$pEC_{50}$
Control (n=5)	1.2 $\pm$ 0.11	4.8 $\pm$ 0.06
+ fluoxetine 1 $\mu$ M (n=5)	1.16 $\pm$ 0.16	4.6 $\pm$ 0.08
+ fluoxetine 3 $\mu$ M (n=5)	0.9 $\pm$ 0.11	4.7 $\pm$ 0.09
+ fluoxetine 10 $\mu$ M (n=5)	0.5 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	4.6 $\pm$ 0.08

Values are Means  $\pm$  S.E.M. n, sample size.

<sup>a</sup>P<0.05 in relation to control.

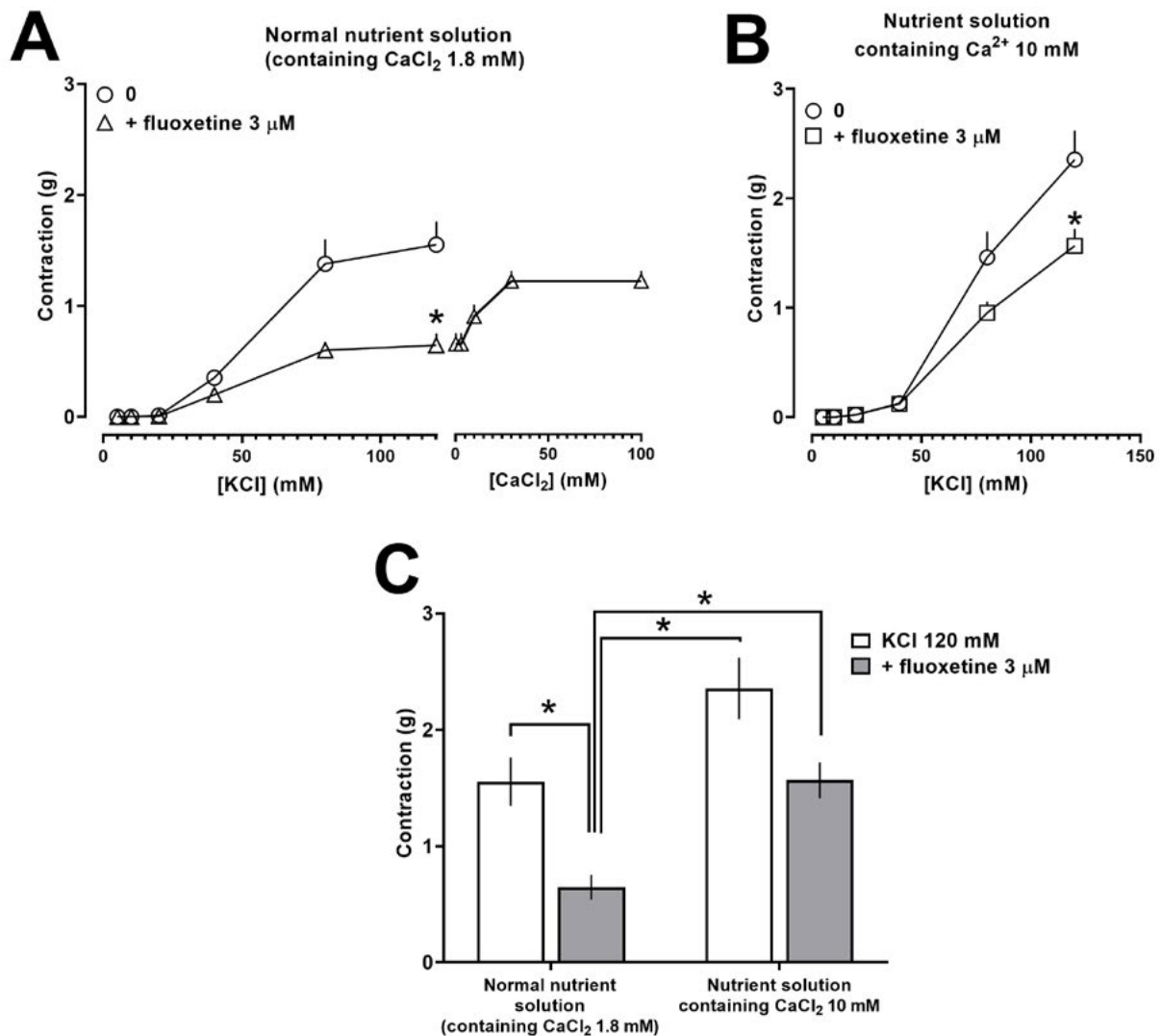


**Figure 1** – Effects of *in vitro* fluoxetine on contractions of rat seminal vesicle induced by KCl, noradrenaline or carbachol.

Contractions obtained from cumulative concentration-response curves for potassium chloride (KCl) (panel A; n=6), noradrenaline (panel B; n=6) or carbachol (panel C; n=5) in the absence (control) or presence of fluoxetine 1, 3 or 10  $\mu$ M pre-incubated for 40 min. Each point represents Means  $\pm$  S.E.M. of at least 5 independent experiments performed with tissues from different animals. \*P < 0.05 in relation to  $E_{max}$  of control. ANOVA one-way followed by the Dunnett's posttest

The cumulative addition of  $CaCl_2$  reversed the suppression of the maximum contractile effect of KCl promoted by fluoxetine 3  $\mu$ M (Figure 2A). The maximum contractile effect of KCl were also decreased by fluoxetine 3  $\mu$ M in seminal vesicles bathed with nutrient solution containing  $Ca^{2+}$  10 mM (Figure

2B). However, the effects of fluoxetine 3  $\mu$ M on KCl induced seminal vesicle contractions were of lesser extent in nutrient solution containing  $Ca^{2+}$  10 mM (KCl  $E_{max}$  reduction of 30%) compared to normal nutrient solution (containing  $Ca^{2+}$  1.8 mM) (KCl  $E_{max}$  reduction of 60%) (Figure 2C).



**Figure 2** – Effects of *in vitro* fluoxetine on potassium chloride (KCl)-induced rat seminal vesicle contraction in normal nutrient solution or nutrient solution containing high  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Contractions obtained from cumulative concentration-response curves for KCl in the absence (control) or presence of fluoxetine 3  $\mu\text{M}$  pre-incubated for 40 min in normal nutrient solution followed by cumulative addition of calcium chloride ( $\text{CaCl}_2$ ) (panel A; n=5) in nutrient solution containing high  $\text{Ca}^{2+}$  concentration ( $\text{CaCl}_2$  10 mM) (panel B; n=6). Each point represents Means  $\pm$  S.E.M. of at least 5 independent experiments performed with tissues from different animals. \*P < 0.05 in relation to  $E_{\text{max}}$  of control. Unpaired Student t Test. Panel C shows a bar graph comparing the effect of fluoxetine 3  $\mu\text{M}$  pre-incubated for 40 min on seminal vesicle contractions induced by KCl 120 mM in nutrient solution containing high  $\text{Ca}^{2+}$  concentration ( $\text{CaCl}_2$  10 mM). Each bar represents Means  $\pm$  S.E.M. extracted from panel A and B. \*P < 0.05 between groups indicated by zig zag lines.

## DISCUSSION

In this study, we found that *in vitro* fluoxetine reduced the contractile responses of the rat seminal vesicle promoted by KCl or by adrenergic or cholinergic agonists. Furthermore, we showed that the effects of fluoxetine on KCl-induced seminal vesicle contractions were reversed by adding exogenous calcium or attenuated in tissues bathed with nutrient solution containing a high concentration of this ion.

The seminal vesicle is a secretomotor organ considered fundamental for male fertility. This organ is responsible for producing the seminal fluid which contains several substances that ensure semen function, sperm survival and correct fertilization. After its production, the seminal fluid is released into the ejaculatory duct, and then into the prostatic urethra, by the motor activity of seminal vesicle smooth muscle. The seminal vesicle smooth muscle contraction is mediated by both noradrenaline (via  $\alpha_1$ -adrenoceptors) and acetylcholine (via  $M_3$  receptors) released from nerve endings of sympathetic and parasympathetic nervous system, respectively (KIGUTI, PUPO, 2012; HAMAMURA et al., 2006; MCKAY et al., 2023). In addition, it is described that the contractions of seminal vesicle evoked by adrenergic/cholinergic agonists or by depolarizing agent KCl are dependent on  $Ca^{2+}$  influx through voltage dependent calcium channels (KIGUTI, PUPO, 2012; HAMAMURA et al., 2006; SHARIF, 1993).

Several studies have demonstrated that fluoxetine  $> 3 \mu\text{M}$  decreases smooth muscle contraction induced by KCl, adrenergic (noradrenaline or phenylephrine) or cholinergic agonists (carbachol) in rat genitourinary tissues such as vas deferens or epididymal duct (BEZERRA et al., 2019; PEDROSO et al., 2017). In this context, we hypothesized that fluoxetine could also affect rat seminal vesicle contractions. Indeed, we demonstrated that *in vitro* fluoxetine produced inhibitory effects on rat seminal vesicle contractions, regardless of the pharmacological stimuli employed

(KCl, noradrenaline, or carbachol). This suggests that fluoxetine may interfere with a common component of the signaling pathway triggered by receptor activation or depolarizing stimuli.

The inhibitory effects of fluoxetine on smooth muscle contractions induced by different pharmacological stimuli are usually attributed to the blockade of voltage dependent calcium channels, leading to a decrease in the  $Ca^{2+}$  influx after receptor activation or KCl-mediated depolarization, as previous described by several studies (BUSCH et al., 2000; PEDROSO et al., 2017; UNGVARI et al., 2000; UNO et al., 2017). In our study, we found that the effects of fluoxetine  $3 \mu\text{M}$  on KCl-induced seminal vesicle contractions were diminished by adding  $CaCl_2$  to the preparation, indicating that  $Ca^{2+}$  signaling could be involved in the fluoxetine effects on the rat seminal vesicle contractility. However, more studies are necessary to confirm the participation of calcium channels in the effects of fluoxetine on rat seminal vesicle contractility.

Although the fluoxetine-induced decrease in seminal vesicle contractility may explain the impairment of the ejaculation in patients treated with this antidepressant, other peripheral mechanisms may also be involved. For example, fluoxetine treatment is able to reduce serum testosterone levels in rodents (BEZERRA et al., 2019; ERDEMIR et al., 2014) and cell lines (HANSEN et al., 2017). Seminal vesicle contraction is also an androgen-dependent process (ABREU et al., 1980; MCKAY et al., 2023). Therefore, fluoxetine induced alterations on seminal vesicle function could be also a consequence of an anti-androgenic activity of this drug. Studies evaluating the *in vivo* effects of long-term treatment with fluoxetine on the secretomotor activity of the seminal vesicle are necessary to understand the effects of this drug on seminal vesicle function and its consequence on male fertility.

It is noteworthy to mention that although alterations in seminal vesicle contractility may significantly impact

male reproductive capacity, the evidence remains limited (GAO et al., 2024). For example, Kiguti and Pupo (2012) demonstrated that tamsulosin ( $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist), nifedipine and (S)-(+)-niguldipine (L-type calcium channel blockers) reduced rat seminal vesicle contractility induced by noradrenaline. However, no changes in ejaculatory latency were observed in rats treated with these drugs, although tamsulosin decreased the number and weight of seminal plugs recovered from female rats. In summary, while seminal vesicle contractility is crucial for normal ejaculation, its specific role in male sexual dysfunctions remains unclear. More studies are needed to elucidate how alterations in seminal vesicle function might contribute to ejaculatory disorders.

## CONCLUSION

In conclusion, *in vitro* fluoxetine negatively affects rat seminal vesicle contractions induced by KCl, adrenergic, or cholinergic agonists, likely through disruption of  $Ca^{2+}$ -dependent signaling pathways that are fundamental to smooth muscle contractility. Further research is required to clarify the mechanisms of fluoxetine's effects on seminal vesicle function and to determine how these effects translate to clinical outcomes, such as ejaculatory disorders and overall male reproductive capacity.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks are due to Flávio Maurílio dos Santos Lima, Carla Rodrigues de Lima Silva, Cesar Augusto Trevisan Bordignon and Ramon Tadeu Galvão Alves Rodrigues for excellent technical support and to the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (Grant number 406996/2018-0) for financial support.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

- ABREU, L.C.; PICARELLI, Z.P.; VALLE, J.R. Contractile capacity of seminal vesicles from rats in different hormonal conditions. **Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology**, v. 27, n. 1, p. 57-71, 1980.
- AGGARWAL, A. et al. Premature ejaculation – dose and duration dependent effect of fluoxetine: a histological study on seminal vesicle of albino rats. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. AC14-AC17, 2014. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10084.4912>
- BEZERRA, M.S. et al. Fluoxetine and sertraline effects on rat distal cauda epididymis contraction, sperm count and sperm transit time through epididymis. **European Journal of Pharmacology**, v. 865, p. 172774, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172774>
- CHEN, Y. et al. Long-term oral fluoxetine leads to reduced male reproductive function in mice and gradual recovery after discontinuation. **Reproductive Toxicology**, v. 132, p. 108840, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2025.108840>
- BUSCH, L. et al. Fluoxetine modulates norepinephrine contractile effect on rat vas deferens. **Pharmacological Research**, v. 41, n. 1, p. 39-45, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0559>
- KIGUTI, L.R.A.; PUPO, A.S. Investigation of the effects of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro. **Journal of Sexual Medicine**, v. 9, n. 1, p. 159-168, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02410.x>
- KILKENNY, C. et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. **PLoS Biology**, v. 8, n. 6, p. e1000412, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>

DROBNIS, E.Z.; NANGIA, A.K. Impacts of medications on male fertility. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1034, p. 191-209, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-69535-8>

ERDEMIR, F. et al. The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 40, n. 1, p. 100-108, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.15>

GAO, D. et al. Seminal vesicles – an overlooked pair of accessory glands in male sexual dysfunction: a narrative review. **International Journal of Impotence Research**, p. 1-10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41443-024-01011-4>

HAMAMURA, M. et al. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in the rat seminal vesicle. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 247, n. 1-2, p. 192-198, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.01.004>

HANSEN, C.H. et al. The six most widely used selective serotonin reuptake inhibitors decrease androgens and increase estrogens in the H295R cell line. **Toxicology in Vitro**, v. 41, p. 1-11, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.02.001>

MCKAY, A.C. et al. Anatomy, abdomen and pelvis, seminal vesicle. **StatPearls**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499854/>. Accessed on: June 10, 2025.

PEDROSO, S.P. et al. Effects of in vitro, acute and chronic treatment with fluoxetine on the sympathetic neurotransmission of rat vas deferens. **Autonomic Neuroscience**, v. 203, p. 17-24, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.10.006>

PRATT, L.A.; BRODY, D.J.; GU, Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011-2014. **NCHS data brief**, nº 283. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.

ROOSTAEE, Z.; MEHRANJANI, M.S.; CHERAGHI, E. Fluoxetine mitigates human sperm quality by disrupting the antioxidant defense system and altering the expression of apoptosis-related genes: an in vitro study. **Reproductive Sciences**, v. 32, n. 2, p. 326-342, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01760-z>

SHARIF, S.I. KCl contractions in the rat isolated seminal vesicle. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 45, n. 11, p. 967-970, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1993.tb05637.x>

UNGVARI, Z.; PACHER, P.; KOLLER, A. Serotonin reuptake inhibitor fluoxetine decreases arteriolar myogenic tone by reducing smooth muscle [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 35, n. 6, p. 849-854, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-200006000-00004>

UNO, J. et al. Inhibitory effects of antidepressants on acetylcholine-induced contractions in isolated guinea pig urinary bladder smooth muscle. **Pharmacology**, v. 99, n. 1-2, p. 89-98, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1159/000452221>

## Quantificação do corante alimentar amarelo tartrazina em balas de gelatina

*Quantification of tartrazine yellow food coloring in gummies*

**Gabriella Souza Nunes; Vanessa Bergamim Boralli; Rafaela Figueiredo Rodrigues\***

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

\***Autor correspondente:** Rafaela Figueiredo Rodrigues (ORCID:0000-0002-5797-2391)

E-mail: rafaelfigueiredor@gmail.com

*Data de Submissão: 25/04/2025; Data do Aceite: 31/07/2025.*

**Citar:** NUNES, G.S.; BORALLI, V.B.; RODRIGUES, R.F. Quantificação do corante alimentar amarelo tartrazina em balas de gelatina. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 4, p. 28-36, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.4-4>

---

### RESUMO

Aditivos alimentares são amplamente utilizados pela indústria para melhorar a aparência, sabor e durabilidade dos alimentos. Com relação à melhora da aparência, os corantes sintéticos destacam-se por sua estabilidade e baixo custo, como é o caso do amarelo tartrazina (E102), corante azoico frequentemente associado a reações alérgicas em populações sensíveis, como as crianças. Considerando seu uso recorrente em balas de gelatina e os potenciais efeitos tóxicos, este estudo questionou se as indústrias utilizam o corante amarelo de tartrazina em conformidade com a legislação vigente, de modo a garantir o consumo seguro para crianças. Assim, este estudo teve como objetivo quantificar o corante amarelo tartrazina, por método espectrofotométrico, em amostras de bala de gelatina disponíveis no comércio local. O método envolveu o preparo das amostras por solubilização em água morna, seguida por extração líquido-líquido com acetonitrila e quantificação por espectrofotômetro a 426,5 nm. O método teve sua confiabilidade atestada por meio de análise de figuras de mérito conforme a legislação vigente, apresentando linearidade, seletividade, precisão e exatidão intra e interdias. Foram analisadas cinco amostras comerciais contendo apenas tartrazina como corante, cujas concentrações variaram entre 48,22 e 561,62 mg/kg de bala. Duas amostras excederam o limite máximo permitido (LMP) de 300 mg/Kg, evidenciando que nem sempre as empresas alimentícias estão em conformidade com a legislação e falta fiscalização adequada, colocando os consumidores, principalmente as crianças, em risco.

**Palavras-chave:** Aditivos alimentares; Tartrazina; Métodos; Toxicidade; Espectrofotometria; Segurança Alimentar; Vigilância Sanitária.

### ABSTRACT

Food additives are widely used by the food industry to enhance the appearance, taste, and shelf life of foods. In terms of improving appearance, synthetic dyes stand out due to their stability and low cost, such as tartrazine (E102), an azo dye often associated with allergic reactions in sensitive populations. Considering its recurrent use in gummies and the potential toxic effects, the central question of this study was raised: Does the food coloring tartrazine yellow used by industries comply with current legislation to ensure safety for children's consumption? This study aimed to quantify the tartrazine dye by the spectrophotometric method, in 5 samples of gummies available in local shops. The technique involved preparing the samples by solubilization in warm water, followed

by liquid-liquid extraction with acetonitrile and quantification by spectrophotometer at 426.5 nm. The method's reliability was confirmed by analyzing the figures of merit by current legislation, showing linearity, selectivity, precision, and intra- and inter-day accuracy. Five commercial samples containing only tartrazine were analyzed, with concentrations ranging from 48.22 to 561.62 mg/kg of candy. Two samples exceeded the maximum permissible limit (LMP) of 300 mg/Kg, showing that food companies are not always in compliance with legislation and lack adequate supervision, putting consumers, especially children, at risk.

**Keywords:** Food additives; Tartrazine; Methods; Toxicity; Spectrophotometry; Food security; Health Surveillance.

## INTRODUÇÃO

O uso de corantes como aditivos alimentares é bastante empregado para melhorar a aparência dos alimentos e melhorar a sua atratividade, podendo preservar a cor original do alimento durante o processamento ou para ter uma coloração mais uniforme. Existem dois tipos de corantes: os naturais e os sintéticos. Os corantes naturais não possuem atributos artificiais em sua preparação, porém são produtos instáveis, de difícil conservação durante a cadeia de produção do alimento, mais caros para se obter, possuem menor força de coloração e ainda podem, em alguns casos, incorporar um sabor indesejado ao alimento. Em contrapartida, os corantes sintéticos possuem menores custos de produção e são mais estáveis, além de não se degradarem ao longo da produção do alimento, mantendo então a cor intensa e vibrante, não apresentam sabor ou odor desagradável (Barciela; Perez-Vazquez; Prieto, 2023; WHO, 2025).

O corante amarelo tartrazina (E102) é um corante sintético derivado da tinta do alcatrão de carvão e é uma escolha comum na indústria alimentícia devido à sua cor vibrante, ótima estabilidade frente à presença de ácido e exposição à luz e ao calor (JECFA, 2016).

O E102 é pertencente à família dos corantes azoicos, que podem ter efeitos adversos à saúde, principalmente em crianças, quando ingeridos em doses maiores que a Ingestão Diária Aceitável (IDA). Tais efeitos tóxicos incluem: o desencadeamento de reações alérgicas, crises de asma, urticária, dermatites

e eczema, em pessoas sensíveis, isso porque formam uma amina aromática ácido sulfanílico, possivelmente tóxica quando degradada por microrganismos intestinais; transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), ansiedade, citotoxicidade, nefrotoxicidade, genotoxicidade/carcinogenicidade (Balta et al., 2019; Barciela; Perez-Vazquez; Prieto, 2023; Enkhbilguun et al., 2023; Erdemli et al., 2024; Kashanian, Zeidali et al., 2011; Paramasivam et al., 2024; Thanh et al., 2024; Zand et al., 2023).

Sabendo disso, é necessário considerar a sua toxicidade para empregá-lo em produtos alimentares e fornecer um consumo seguro. Por isso, a WHO compilou os padrões, as diretrizes e os códigos de prática alimentar internacional segura, chamado de *Codex Alimentarius*, que é atualizado frequentemente (WHO, 2025). Seguindo as recomendações da WHO, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil estabeleceu que o Limite Máximo Permitido (LMP) de amarelo de tartrazina que pode estar presente em balas de gelatina é de 300 mg por quilo de bala (Brasil, 2023). Além disso, também estabeleceu que a IDA do amarelo tartrazina é de 10 mg de E102 por quilo de peso corporal (JECFA, 2018). Sendo assim, as indústrias alimentícias devem seguir estes parâmetros para fornecerem alimentos seguros para seus consumidores.

O Brasil se encontra entre os países que mais lucra com a venda de balas de gelatina no mercado, tendo produzido no ano de 2022, 287 mil toneladas de

bala e exportado 105,7 mil toneladas para cerca de 142 países. No mesmo ano, esse setor faturou R\$10,9 bilhões, demonstrando ser muito bem explorado pelas indústrias, que sempre buscam inovar nas opções que o mercado oferece para gerar produtos variados (ABICAB, 2022).

Considerando a quantidade de balas de gelatina produzidas no Brasil e considerando que as crianças são os principais consumidores desses doces e que, em faixas etárias menores, os mecanismos de biotransformação de xenobióticos ainda estão em desenvolvimento (Batchelor; Marriott, 2015), esse grupo pode ser mais suscetível aos efeitos tóxicos de aditivos alimentares, como o amarelo tartrazina. Nesse contexto, levantou-se o questionamento central deste estudo: as indústrias de balas de gelatina estão, de fato, em conformidade com a legislação vigente quanto ao uso do corante amarelo tartrazina, assegurando um alimento seguro para o consumo infantil?

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar por uma técnica analítica simples se as balas de gelatina disponíveis comercialmente no município de Alfenas - MG, contendo apenas o corante amarelo de tartrazina, atendem aos limites estabelecidos pela legislação vigente para este aditivo e fornecem alimentos seguros para o consumo infantil.

## MÉTODOS

### Condições analíticas

A análise foi realizada em espectrofotômetro ultravioleta-visível (Uv-Vis) (Kasuki, IL-593-BI, Japão), com comprimento de onda de 426,5nm, utilizando-se cubeta de vidro. O comprimento de onda foi determinado por varredura espectrofotométrica de 200 a 600 nm.

### Avaliação das figuras de mérito do método analítico

A curva analítica foi preparada a partir de soluções

de amarelo tartrazina P.A. (Dinâmica, Brasil) em água ultrapura (Sistema Milli-Q de purificação de água, Millipore, Estados Unidos), na faixa compreendida entre 50 a 1000 mg/mL.

O método teve a avaliação das figuras de mérito linearidade, seletividade, precisão e exatidão intra e interdias seguindo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n°. 166 de 2017 da ANVISA (Brasil, 2017), complementada pela RDC n°. 27 de 2012 da ANVISA (Brasil, 2012), foram avaliadas em quintuplicatas de cada concentração.

### Aquisição das amostras

Foram adquiridas no comércio do município de Alfenas -MG 5 pacotes de bala de gelatina de cor amarela, de diferentes marcas e formatos. Todos os pacotes continham 500 g e possuíam como corante em sua composição apenas o amarelo tartrazina. Cada amostra foi analisada em triplicata.

### Preparo da amostra

Utilizou-se 0,5 g de bala de gelatina, reduzida a pedaços menores e então adicionou-se 2,5 mL de água ultrapura aquecida a  $37 \pm 1^\circ$  C em um tubo de ensaio, que foi levado para agitação a 1100 rpm, por 40 minutos (agitador IKA VIBRAX® VXR, Japão), para a completa dissolução da amostra.

Após a dissolução, a amostra foi levada para centrifuga por 5 minutos a 2800 rpm, com o resfriamento desligado (Centrífuga refrigerada NovaTecnica NT815, Brasil) e então retirou-se 150  $\mu$ L do sobrenadante.

Ao sobrenadante, adicionou-se 1350  $\mu$ L de água ultrapura (sem controle de temperatura), para realizar a diluição adequada do corante (1:10) e essa solução foi homogeneizada por 30 segundos (agitador tipo vórtex MAXI MIX II Thermolyne®, Estados Unidos). Em seguida, adicionou-se 3 mL de acetonitrila grau HPLC (J.T. Baker, Estados Unidos) e homogeneizou-se no vórtex por mais 30 segundos. Posteriormente, a amostra foi centrifugada durante 5 minutos a 2800

rpm, com refrigeração desligada.

Retirou-se então 3 mL da camada orgânica e secou-se à 40°C em estufa de secagem (SL-100 SOLAB, Brasil) por tempo suficiente para a completa evaporação do solvente. Após a secagem, a amostra foi ressuspensa com 2,5 mL de água ultrapura e levada para a análise no espectrofotômetro.

### Avaliação da segurança das amostras

Após a quantificação do amarelo tartrazina em cada amostra de bala de gelatina, os valores encontrados foram confrontados com o LMP e com a IDA.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### Desempenho do método

Como não existe um método analítico padrão ouro estabelecido para a quantificação de amarelo tartrazina, é possível utilizar diferentes abordagens, como métodos cromatográficos, eletroforéticos, eletroquímicos, voltamétricos e espectrofotométricos (De Lima et al., 2021; Han et al., 2021; Lipskikh et al.,

2020; Liu et al., 2015; Rodríguez et al., 2015). Optou-se, neste estudo, pelo desenvolvimento de um método espectrofotométrico, por ser uma técnica de baixo custo e fácil execução quando comparada com as demais. As condições analíticas foram todas otimizadas experimentalmente, visando a obtenção da maior absorvância da amostra, obediência à Lei de Lambert-Beer e a minimização de interferências.

O comprimento de onda foi determinado mediante varredura espectrofotométrica (Figura 1). Pode-se observar que obtivemos dois picos de absorvância: o primeiro com comprimento de onda de 258,0 nm e absorvância de 0,427 e o segundo pico com comprimentos de onda 425; 426; 427 e 428 nm que apresentaram a absorvância de 0,447. Optamos por dar continuidade com o comprimento de onda que apresentou a maior absorvância. Como foi uma faixa de comprimentos de onda variando de 425 a 428 nm que apresentou o mesmo comprimento de onda máximo, optamos por utilizar o valor médio (426,5 nm), que também apresentou absorvância de 0,447.

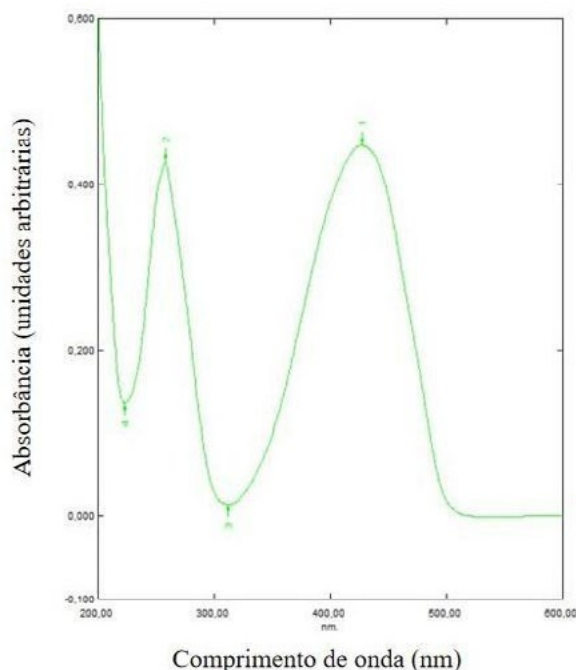


Figura 1: Varredura espectrofotométrica (200 a 600 nm) de amarelo tartrazina (E102)

As análises das figuras de mérito foram realizadas conforme a legislação brasileira vigente (Brasil, 2017) e atestaram a confiabilidade do método. O método apresentou seletividade, com absorção específica do amarelo tartrazina a 426,5 nm e linearidade na faixa de 50 a 1000 mg/mL ( $R = 0,9977$  e equação da reta  $y = 0,001x - 0,0028$ ), atendendo aos critérios da RDC 166/2017 (Brasil, 2017). A precisão e a exatidão, avaliadas intra e inter-dias em 4 diferentes concentrações (Tabela 1), apresentaram desvio padrão relativo (DPR) e erro padrão relativo (EPR) inferiores a  $\pm 15\%$ , conforme os critérios da RDC 27/2012 (Brasil, 2012), utilizada como referência complementar.

**Tabela 1:** Precisão e Exatidão intra e interdias da análise de amarelo de tartrazina por espectrofotômetro Uv-Vis em 426,5 nm.

		LIQ	CQB	CQM	CQA
<b>Intradia</b> (n = 5 replicatas/ concentração)	<b>Precisão (DPR)</b>	5,28%	3,82%	7,51%	1,28%
	<b>Exatidão (EPR)</b>	13,60%	-0,20%	-4,64%	0,92%
<b>Interdias</b> (n = 3 dias, 5 replicatas/ concentração)	<b>Precisão (DPR)</b>	6,92%	8,23%	4,48%	5,67%
	<b>Exatidão (EPR)</b>	6,42%	-2,35%	-3,54%	8,23%

**Legenda:** LIQ: limite inferior de quantificação (50 mg/mL); CQB: controle de qualidade baixo (100 mg/mL); CQM: controle de qualidade médio (250 mg/mL); CQA: controle de qualidade alto (500 mg/mL); DPR: desvio padrão relativo; EPR: erro padrão relativo. Foram analisadas 5 replicatas de cada concentração por dia de análise.

**Fonte:** autoria própria (2024).

### Conformidade regulatória

Em posse do método analítico confiável, foram analisadas cinco amostras de bala de gelatina adquiridas no comércio local do município de Alfenas - MG, em triplicata, obtendo-se  $52,23 \pm 0,33$  mg/Kg de bala (A);  $54,24 \pm 0,43$  mg/Kg (B);  $48,22 \pm 0,56$  mg/Kg (C);  $553,55 \pm 1,04$  mg/Kg (D) e  $561,62 \pm 1,25$  mg/Kg (E). Segundo a legislação brasileira (Brasil, 2023), o limite máximo permitido de amarelo tartrazina em balas de gelatina é de 300 mg/Kg. Assim, as amostras A, B e C encontram-se em conformidade com a legislação, enquanto as amostras D e E apresentaram concentrações quase duas vezes superiores ao LMP, representando risco potencial à saúde dos consumidores.

Além disso, foi considerada a IDA de 10 mg/Kg de

peso corporal, para avaliação da segurança das balas (JECFA, 2018). Para uma criança de 30 Kg, a IDA seria de 300 mg/dia, o que equivaleria ao consumo de 5,74 Kg (bala A), 5,53 Kg (bala B) e 6,22 Kg (bala C), quantidades diárias inviáveis, confirmando a segurança das amostras A, B e C. Por outro lado, essa ingestão corresponderia a apenas 560 g (bala D) e 530 g (bala E), quantidades próximas ao peso de um pacote de bala comercial, frequentemente consumidos em um único dia por crianças. Assim, as amostras D e E não se mostraram seguras para o consumo infantil, representando risco elevado de toxicidade.

### Riscos para crianças

Os resultados do presente estudo levantam sérias preocupações sobre a conformidade dos produtos

alimentícios comumente consumidos por crianças em relação ao uso de aditivos alimentares, já que duas das cinco balas de gelatina testadas não estão em conformidade com a legislação vigente, confirmando a hipótese levantada.

As não conformidades de algumas indústrias alimentícias, observadas no presente estudo, desencadeou outra preocupação alarmante: o possível impacto na saúde dos consumidores desses produtos que não estão em conformidade, principalmente as crianças. Sabemos que, nessa faixa etária, os mecanismos fisiológicos de metabolização e excreção de xenobióticos ainda estão se desenvolvendo (Batchelor; Marriott, 2015) e as crianças estão super expostas a diversos alimentos industrializados com excesso de aditivos no seu dia-a-dia, gerando anseios para a saúde pública. A revisão realizada por Polônio e Peres (2009) corrobora com essa preocupação, já que mostrou que a reação de hipersensibilidade ao amarelo tartrazina acomete de 0,6 a 2,9% dos casos, com incidência maior nos portadores de dermatite atópica ou intolerantes aos salicilatos. Além disso, relataram também que a maior incidência de câncer ocorre quando a IDA é ultrapassada, reforçando a importância da vigilância alimentar e nutricional, para promover bons hábitos alimentares.

As descobertas do presente estudo destacam a necessidade de desenvolver e validar métodos analíticos simples, acessíveis, confiáveis, com alta sensibilidade e especificidade, como o método espectrofotométrico estabelecido, para o controle de qualidade de rotina e o monitoramento da saúde, principalmente em situações nas quais os recursos são limitados. Outros autores também desenvolveram métodos analíticos ou dispositivos que auxiliam no monitoramento da segurança alimentar (Fedorenko; Bartkevics, 2023; Honeychurch; Piano, 2022; Sun; Wang; Guan, 2023). Além disso, a revisão realizada por Oplatowska-Stachowiak e Elliott (2017) aborda com clareza a necessidade de programas de

monitoramento robustos baseados em métodos de detecção/quantificação confiáveis para garantir que os alimentos sejam seguros para consumo.

### **Limitações do estudo**

Uma pequena limitação do método foi a utilização de estufa de secagem a 40°C para realizar a evaporação do solvente extrator ao invés de outros equipamentos que possibilitariam uma celeridade no processo, como concentradora de amostra ou rotavapor, que não foram utilizados por indisponibilidade dos equipamentos. No entanto, não interferiria no processo de análise (exceto pelo tempo de finalização desta etapa), a utilização de outros equipamentos que permitiriam a evaporação do solvente extrator, já que a tartrazina é bastante estável em altas temperaturas (seu ponto de fusão é superior a 300°C) (Pubchem, 2025).

Outra limitação encontrada foi a pequena diversidade de marcas e formatos de balas de gelatina disponíveis no comércio local que continham somente o corante amarelo tartrazina, que se limitou a duas marcas comerciais e cinco tipos de bala de gelatina. Sabemos que essa limitação reduz a representatividade dos dados, podendo até causar um viés de análise, impedindo generalizações sobre a conformidade geral da categoria. Dessa forma, os resultados do presente estudo devem ser vistos como um alerta pontual, enfatizando a necessidade de pesquisas adicionais completas que abranjam vários locais, marcas e lotes para apoiar ainda mais os esforços de vigilância em saúde.

Uma fragilidade significativa deste trabalho é a ausência de validação estatística formal do método analítico utilizado, uma vez que não foram realizadas avaliações estatísticas de limite de detecção e de quantificação, avaliação do intervalo de confiança e dos resíduos da regressão, conforme indicado pelas diretrizes nacionais e internacionais de validação, podendo impactar na avaliação da robustez e da

reprodutibilidade dos resultados. Essa limitação decorre da natureza exploratória da pesquisa e dos recursos laboratoriais limitados disponíveis no momento da análise. Pesquisas futuras com escopo maior devem envolver a validação abrangente do procedimento analítico, empregando abordagens estatísticas adequadas, para garantir maior rigor e confiabilidade dos dados gerados.

### **Perspectivas futuras**

Sobre as perspectivas futuras acerca da segurança alimentar com a utilização de corantes azoicos, uma revisão de literatura recente (Barciela; Perez-Vazquez; Prieto, 2023) abordou muito bem o assunto e compartilhamos da mesma opinião que os autores. De forma sintetizada, os planos futuros devem incluir o aumento da fiscalização da vigilância sanitária, a valorização da padronização internacional de parâmetros toxicológicos, o incentivo à substituição por corantes naturais e a incorporação de tecnologias emergentes, como inteligência artificial e simulações moleculares, para aprimorar a detecção e a avaliação de riscos.

Este estudo enfatiza a necessidade crítica de fortalecer as estratégias de vigilância em saúde no Brasil, particularmente o controle de aditivos alimentares em produtos amplamente distribuídos, especialmente aqueles comercializados para crianças. Diante disso, é necessário um método de vigilância baseado em risco, que prioriza atividades de fiscalização em categorias de alimentos com maior probabilidade de não conformidade, maior consumo populacional ou maior suscetibilidade do público-alvo. Além disso, o fortalecimento da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, dos laboratórios centrais coordenadores, dos laboratórios públicos de pesquisa e das unidades de referência, como a Fiocruz, é fundamental para garantir uma cobertura analítica adequada em todo o país. Esse fortalecimento das redes laboratoriais trazem a necessidade de investimento em capacitação técnica, aquisição

de equipamentos analíticos e padronização de metodologias de testagem, já que são etapas cruciais para aumentar a capacidade de detecção e resposta a anormalidades no uso de aditivos, fortalecendo o monitoramento.

Além disso, é fundamental promover uma comunicação aberta com os consumidores sobre a existência dos perigos dos corantes, podendo utilizar a IDA como uma ferramenta de ensino.

### **CONCLUSÃO**

Dessa forma, os resultados obtidos não só confirmam a hipótese inicial de que nem todas as indústrias cumprem rigorosamente os limites legais para o uso do amarelo tartrazina, como também evidenciam uma lacuna preocupante no cumprimento das normas vigentes, com potencial risco à saúde dos consumidores, especialmente das crianças.

Esses achados reforçam a importância de programas contínuos de monitoramento e fiscalizações mais rigorosas por parte das autoridades competentes, bem como da implementação de medidas educativas voltadas a pais, responsáveis e instituições escolares, estimulando o consumo consciente de produtos que contenham corante amarelo tartrazina ou outros corantes azoicos.

Além disso, a discussão dos dados abre caminho para o incentivo à aplicação de novas tecnologias para o controle e a avaliação de risco. A segurança alimentar, especialmente de produtos destinados ao público infantil, deve ser uma prioridade tanto para a indústria quanto para os órgãos reguladores, exigindo ações integradas, baseadas em evidências e voltadas à proteção da saúde pública.

### **AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL**

As autoras agradecem à Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) pelos recursos disponibilizados

para a condução deste trabalho.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa nº 211 de 1 de março de 2023. Estabelece as funções tecnológicas, os limites máximos e as condições de uso para os aditivos alimentares e os coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em alimentos. Brasília, 2023. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6561857/IN\\_211\\_2023\\_.pdf/108ca468-25bb-4d32-9e6b-3d96e4858140](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6561857/IN_211_2023_.pdf/108ca468-25bb-4d32-9e6b-3d96e4858140). Acesso em: 13 jun. 2024.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 166 de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Brasília, 2017. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC\\_166\\_2017\\_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401#:~:text=Objetivo,Art.,objeto%20de%20an%C3%A1lise%20pela%20Anvisa](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401#:~:text=Objetivo,Art.,objeto%20de%20an%C3%A1lise%20pela%20Anvisa). Acesso em: 9 mai. 2023.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 27 de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Brasília, 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027\\_17\\_05\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027_17_05_2012.html). Acesso em: 9 mai. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CHOCOLATES, CACAU, BALAS E DERIVADOS (ABICAB). **Estatísticas. Consumo Aparente – Chocolates, Balas e Confeitos**, 2022. Disponível em: <https://www.abicab.org.br/>. Acesso em: 11 jan. 2024.

BALTA, I. et al. Protective effect of blackthorn

fruits (*Prunus spinosa*) against tartrazine toxicity development in albino Wistar rats. **BMC Chemistry**, v.13, n.1, p.104, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0610-y>.

BARCIELA, P.; PEREZ-VAZQUEZ, A.; PRIETO, M.A. Azo dyes in the food industry: Features, classification, toxicity, alternatives, and regulation. **Food and Chemical Toxicology**, v.178, p.113935, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113935>.

BATCHELOR, H.K.; MARRIOTT, J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.79, n.3, p.395-404, 2015. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>.

DE LIMA, L.F. et al. Disposable and low-cost electrochemical sensor based on the colorless nail polish and graphite composite material for tartrazine detection. **Talanta**, v.227, p.122200, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122200>.

ENKHBILGUUN, S. et al. Tartrazine modifies the activity of DNMT and HDAC genes-Is this a link between cancer and neurological disorders? **Nutrients**, v.15, n. 13, p. 2946, 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15132946>.

ERDEMLI, Z. et al. Ameliorative effects of thymoquinone on the caspase 3, kidney function, and oxidative stress tartrazine-induced nephrotoxicity. **Toxicon: official journal of the International Society of Toxinology**, v.241, p.107660, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107660>.

FEDORENKO, D.; BARTKEVICS, V. Recent applications of nano-liquid chromatography in food safety and environmental monitoring: a review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v.53, n.1, p.98-122, 2023. <https://doi.org/10.1080/10408347.2021.1938968>.

HAN, Q. et al. Rapid determination of seven synthetic dyes in casual snacks based on packed-fibers solid-phase extraction coupled with HPLC-DAD. **Food Chemistry**, v. 347, p. 129026, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129026>.

HONEYCHURCH, K.C.; PIANO, M. Sensors for

environmental monitoring and food safety. **Biosensors (Basel)**, v.12, n.6, p.366, 2022. <https://doi.org/10.3390/bios12060366>.

JOINT EXPERT COMMITTEE OF FOOD ADDITIVES (JECFA). CODEX COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Eighty-Second Session, Genebra, Suíça, 2016. Disponível em: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/34ae0cee-ed06-473a-b062-790ce60c13b3/content>. Acesso em: 14 abr. 2025.

JOINT EXPERT COMMITTEE OF FOOD ADDITIVES (JECFA). CODEX COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Fiftieth Session, Gênova, Itália, 2018. Disponível em: [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-711-50%252FCRDs%252Ffa50\\_CRD31x.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-711-50%252FCRDs%252Ffa50_CRD31x.pdf). Acesso em 14 abr. 2025.

KASHANIAN, S.; ZEIDALI, S.H. DNA binding studies of tartrazine food additive. **DNA and Cell Biology**, v.30, n.7, p. 499-505, 2011. <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1181>.

LIPSKIKH, O.I. et al. Simultaneous voltammetric determination of Brilliant Blue FCF and Tartrazine for food quality control. **Talanta**, v.218, p.121136, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121136>.

LIU, F.J. et al. Dispersive solid-phase microextraction and capillary electrophoresis separation of food colorants in beverages using diamino moiety functionalized silica nanoparticles as both extractant and pseudostationary phase. **Talanta**, v.132, p. 366-372, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.09.014>.

OPLATOWSKA-STACHOWIAK, M.; ELLIOTT, C.T. Food colors: existing and emerging food safety concerns. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.57, n.3, p.524-548, 2017. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.889652>.

PARAMASIVAM, A. et al. Additives in processed foods as a potential source of endocrine-disrupting

chemicals: a review. **Journal of Xenobiotics**, v.14, n.4, p.1697-1710, 2024. <https://doi.org/10.3390/jox14040090>.

POLÔNIO, M.L.T; PERES. F. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1653-1666, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000800002>

PUBCHEM. Tartrazine. 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/164825>. Acesso em 17 abr. 2025.

RODRÍGUEZ, J.A. et al. Application of an activated carbon-based support for magnetic solid phase extraction followed by spectrophotometric determination of tartrazine in commercial beverages. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2015, p.291827, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/291827>.

SUN, J.; WANG, Z.; GUAN, J. Single-atom nanozyme-based electrochemical sensors for health and food safety monitoring. **Food Chemistry**, v.425, p.136518, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136518>.

THANH, D.D. et al. The food dye tartrazine disrupts vascular formation both in zebrafish larvae and in human primary endothelial cells. **Scientific Reports**, v.14, n.1, p.30367, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82076-5>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Codex Alimentarius**. Seul, Coreia do Sul, 2025. Disponível em: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/en/#c453333>. Acesso em 14 abr. 2025.

## **Produtos fitoterápicos à base de *Passiflora* sp. no manejo da ansiedade: uma revisão narrativa com ênfase no cuidado farmacêutico**

*Phytotherapeutic products based on Passiflora sp. in the management of anxiety: a narrative review with emphasis on pharmaceutical care*

**Thatiane Bárbara de Barros<sup>1</sup>, Marina Bavaresco<sup>2</sup>, Benilson Beloti Barreto<sup>3</sup>, Tiago Marques dos Reis<sup>1\*</sup>**

1 Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

2 Enfermeira, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

3 Farmacêutico, Ministério da Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Brasília-DF, Brasil

**\*Autor correspondente:** *Tiago Marques dos Reis (ORCID: 0000-0002-0789-0187)*

*E-mail: tiago.reis@unifal-mg.edu.br*

*Data de Submissão: 27/05/2025; Data do Aceite: 25/08/2025.*

**Citar:** BARROS, T. B.; BAVARESCO, M.; BARRETO, B. B.; REIS, T. M. Tratamento de distúrbios de ansiedade com *Passiflora* sp. em pacientes acompanhados por farmacêuticos: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 4, p.37 -54, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.4-5>

---

### **RESUMO**

O transtorno de ansiedade é definido por sentimentos de tensão, pensamentos preocupados e mudanças físicas. Psicoterapia e/ou medicamentos são opções de tratamentos e um dos tratamentos medicamentosos para a ansiedade envolve o uso de fitoterápicos. Produtos fitoterápicos a base de *Passiflora* sp. estão presentes há anos no mercado para tratar casos de ansiedade, com benefícios clínicos em situações de estresse e insônia em função de seu efeito depressor do sistema nervoso central. Isso posto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre o uso de produtos fitoterápicos à base de *Passiflora* sp. no tratamento de distúrbios de ansiedade, destacando as potencialidades do manejo clínico e o papel do cuidado farmacêutico. Trata-se de uma revisão narrativa. Foram consultadas bases como Medline (via Pubmed), LILACS e Google Acadêmico, além de sítios eletrônicos oficiais, usando os descritores DeCS "ansiedade", "farmacêuticos", "fitoterápicos" e "*Passiflora*" em português ou inglês, abordando tópicos como ansiedade, diagnóstico, tratamento, manejo da ansiedade em casos autolimitados por farmacêuticos e a conduta desse profissional nos atendimentos. Os estudos analisados mostraram que a *Passiflora* sp. possui propriedades ansiolíticas atribuídas principalmente à presença de flavonoides e alcaloides, com perfil de segurança favorável e baixa incidência de efeitos adversos. Nesse contexto, concluiu-se que os serviços farmacêuticos são essenciais para o manejo do tratamento de ansiedade, principalmente com o uso de *Passiflora* sp., obtendo-se resultados efetivos e seguros. No entanto, é importante ressaltar que a literatura ainda carece de estudos específicos sobre o acompanhamento farmacêutico de pacientes com ansiedade utilizando *Passiflora* sp., o que representa uma lacuna a ser explorada em futuras pesquisas.

**Palavras-chave:** Fitoterápico; Saúde Mental; Prática Farmacêutica Baseada em Evidências; *Passiflora*.

## ABSTRACT

Anxiety disorder is defined by feelings of tension, worried thoughts, and physical changes. Psychotherapy and/or medication are treatment options, and one of the pharmacological treatments for anxiety involves the use of herbal medicines. Phytotherapeutic products based on *Passiflora sp.* have been available on the market for years to treat cases of anxiety, with clinical benefits in situations of stress and insomnia due to its central nervous system depressant effect. Given this, this study aimed to conduct a narrative review on the use of phytotherapeutic products based on *Passiflora sp.* in the treatment of anxiety disorders, highlighting the potential of clinical management and the role of pharmaceutical care. This is a narrative review. Databases such as Medline (via PubMed), LILACS, and Google Scholar were consulted, as well as official websites, using the DeCS descriptors "anxiety," "pharmaceuticals," "herbal medicines," and "Passiflora" in Portuguese or English. The review addressed topics such as anxiety, diagnosis, treatment, the management of self-limited anxiety cases by pharmacists, and the professional conduct in these consultations. The analyzed studies showed that *Passiflora sp.* has anxiolytic properties mainly attributed to the presence of flavonoids and alkaloids, with a favorable safety profile and low incidence of adverse effects. In this context, it was concluded that pharmaceutical services are essential for the management of anxiety treatment, especially with the use of *Passiflora sp.*, achieving effective and safe outcomes. However, it is important to highlight that the literature still lacks specific studies on the pharmaceutical care of patients with anxiety using *Passiflora sp.*, which represents a gap to be explored in future research.

**Keywords:** Herbal Medicine; Mental Health; Evidence-Based Pharmaceutical Practice; Passiflora..

---

## INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma condição multifatorial, influenciada tanto por aspectos genéticos quanto ambientais, podendo manifestar-se em qualquer fase da vida. Quando exacerbada, torna-se patológica, afetando de forma significativa a funcionalidade do indivíduo. Os sintomas mais recorrentes incluem preocupações excessivas, medos desproporcionais e pensamentos recorrentes negativos (OMS, 2021; BRASIL, 2021). Fatores como ambiente de trabalho, exigências acadêmicas, estresse contínuo, eventos traumáticos e predisposição genética estão frequentemente relacionados ao desenvolvimento desse transtorno (MONTIEL, 2014). Após a pandemia da COVID-19, o aumento global da prevalência de transtornos de ansiedade tem sido notório, constituindo um problema de saúde pública em expansão em todo o mundo (SARRIS et al., 2021).

O tratamento convencional baseia-se, predominantemente, no uso de medicamentos e na psicoterapia. No entanto, para quadros leves e moderados, o manejo pode ser realizado com medicamentos isentos de prescrição médica (MIP), especialmente quando há perspectiva de autorresolução (BRASIL, 2011; BRASIL, 2023). Nesse contexto, terapias complementares, como os fitoterápicos, têm ganhado destaque como alternativas viáveis e seguras. Estudos indicam que, nos Estados Unidos, esses medicamentos são amplamente utilizados como recurso complementar em transtornos psiquiátricos (EKOR, 2014; SARRIS et al., 2021), estando integrados à Medicina Tradicional, Complementar e Integrativa. É importante pontuar que a fitoterapia, no contexto ocidental, parte de uma perspectiva alopática, enquadrando-se dentro do componente medicamentoso e como terapia farmacológica. Isso embasa a compreensão do uso de fitoterápicos para o manejo da ansiedade, seja como

condição autolimitada ou em conjunto com medicamentos convencionais para transtornos de ansiedade. (WHO, 2021).

Entre as opções fitoterápicas aprovadas como MIPs, a *Passiflora sp.* destaca-se como uma das mais recomendadas no manejo da ansiedade (SARRIS; RAVINDRAN; YATHAM, 2022). Utilizada desde o século XIX na medicina popular por suas propriedades sedativas e ansiolíticas, a denominação *Passiflora sp.* refere-se ao gênero botânico Passiflora, pertencente à família Passifloraceae, que compreende mais de 500 espécies, muitas delas nativas das Américas, especialmente do Brasil. Do ponto de vista farmacobotânico, trata-se de plantas trepadeiras, com folhas alternas e flores vistosas, geralmente aromáticas, amplamente conhecidas como “flores-da-paixão” ou “maracujás”, inclui espécies como *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*, amplamente utilizadas na formulação de fitoterápicos industrializados ou manipulados para o manejo da ansiedade, devido às suas reconhecidas propriedades ansiolíticas e sedativas, possui efeito depressor inespecífico no sistema nervoso central, sendo reconhecida por sua eficácia e baixa incidência de efeitos adversos (MULLER et al., 2005; LOPES et al., 2017).

Com a regulamentação das atribuições clínicas do farmacêutico pelas Resoluções CFF nº 585/2013 e 586/2013, abriu-se espaço para a prescrição de produtos de venda livre, incluindo plantas medicinais. A *Passiflora sp.*, por ser classificada como MIP, pode ser prescrita por farmacêuticos como estratégia terapêutica nos casos de ansiedade de menor gravidade, desde que respeitados os critérios clínicos de segurança (SOUZA, 2015). O cuidado farmacêutico, ao considerar as necessidades individuais dos pacientes, favorece a racionalidade no uso de medicamentos e promove a adesão ao tratamento, contribuindo de maneira significativa para a qualidade de vida dos usuários (FERREIRA, 2014; BRASIL, 2014; CFF, 2016).

Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar

uma revisão narrativa sobre o uso de produtos fitoterápicos à base de *Passiflora sp.* no tratamento de distúrbios de ansiedade, destacando as potencialidades do manejo clínico e o papel do cuidado farmacêutico, especialmente no contexto do acompanhamento de problemas de saúde autolimitados.

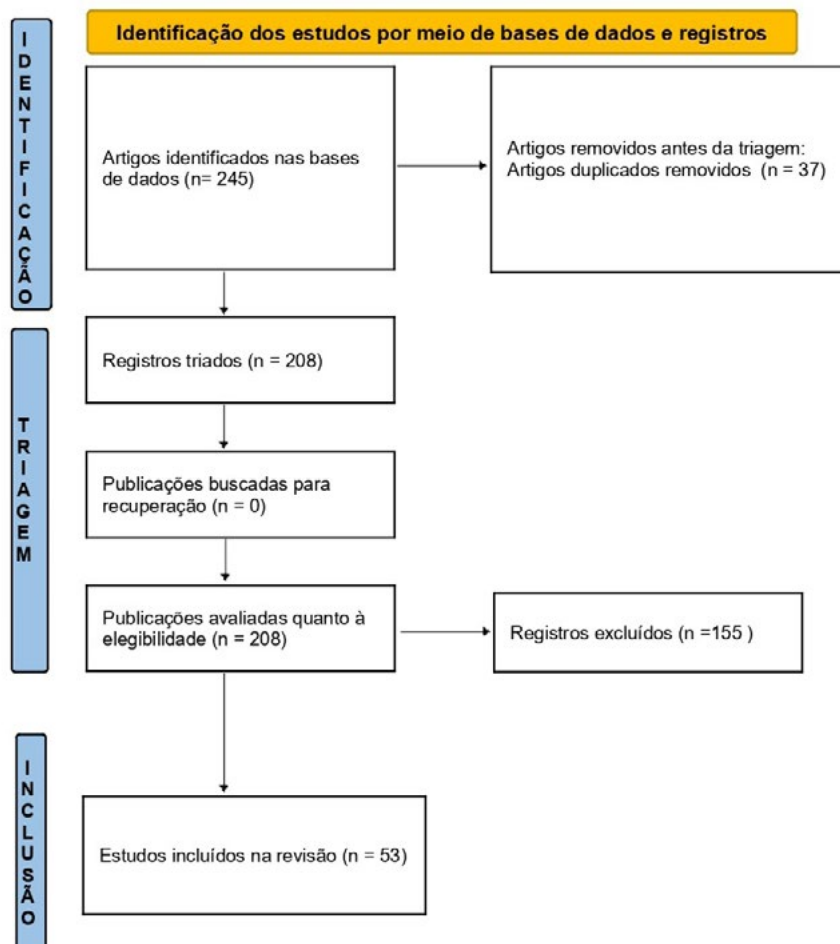
## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Para desenvolvimento deste estudo, foram consultadas bases como Medline (via Pubmed), LILACS e Google Acadêmico, além de sítios eletrônicos oficiais, usando os descritores DeCS “ansiedade”, “farmacêuticos”, “fitoterápicos” e “Passiflora” em português ou inglês, dependendo da característica particular de cada fonte consultada. Não foram utilizados filtros nas buscas. A busca foi atemporal, considerando publicações até março de 2025.

Como critério de inclusão, foram considerados estudos (ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de coorte, estudos qualitativos ou mistos, revisões) e dados oficiais, que tratassem sobre a temática. Por sua vez, foram excluídos comentários, resumos publicados em anais de congressos, cartas ao editor, trabalhos sem acesso ao texto completo e artigos duplicados. Foi realizado no processo de seleção uma triagem por títulos e resumos e, conseqüentemente, leitura completa dos artigos ou sites que atenderam aos critérios. Os dados coletados foram tabulados e analisados de forma qualitativa em blocos de assuntos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 245 nas bases consultadas e 53 artigos foram incluídos no estudo (Figura 1).



**Figura 1:** Identificação dos estudos por meio das bases de dados e registros

## Ansiedade

A ansiedade é um estado emocional caracterizado por sentimentos persistentes de apreensão, tensão e preocupação, frequentemente acompanhados por alterações fisiológicas significativas, como aumento da frequência cardíaca, sudorese e tremores. De acordo com a *American Psychological Association* (APA), a ansiedade torna-se uma condição clínica quando seus sintomas interferem de forma substancial nas atividades diárias e no funcionamento social e ocupacional do indivíduo (APA, 2022). A Organização Mundial da Saúde (OMS) também classifica a ansiedade como um transtorno mental comum e uma das principais causas de incapacidade no mundo, especialmente após o impacto da pandemia de COVID-19 (WHO, 2021).

Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram

de transtornos de ansiedade em todo o mundo, com prevalência crescente nos últimos cinco anos. Durante a pandemia, houve um aumento estimado de 25% nos casos de ansiedade e depressão, principalmente entre mulheres e jovens adultos (WHO, 2022). No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), cerca de 9,3% da população adulta foi diagnosticada com algum transtorno ansioso, sendo essa uma das condições psiquiátricas mais prevalentes na Atenção Primária à Saúde (APS) (IBGE, 2020; FROTA, 2022).

Além do sofrimento psicológico individual, os transtornos de ansiedade estão associados a prejuízos sociais significativos, como queda de produtividade no trabalho, dificuldades acadêmicas, conflitos interpessoais e maior risco de comorbidades como depressão, insônia, abuso de substâncias e doenças

cardiovasculares (ZENG et al., 2024; ZIELINSKI et al., 2025). Essas condições afetam a qualidade de vida e sobrecarregam os serviços de saúde pública, tornando o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica adequados ainda mais relevantes (DUAN; ZHU, 2020).

Os fatores etiológicos da ansiedade incluem tanto causas extrínsecas quanto predisposições biológicas. Entre os fatores ambientais, destacam-se o estresse crônico, as pressões sociais, acadêmicas e laborais, além de eventos traumáticos. Em menor proporção, fatores genéticos e neuroquímicos também estão implicados na fisiopatologia dos transtornos ansiosos (LOPES; SANTOS, 2018; MONTIEL, 2014). A ativação exacerbada do sistema nervoso autônomo simpático está frequentemente presente nesses quadros, resultando em alterações fisiológicas e redução do bem-estar (BATISTELLA et al., 2021).

### **Diagnóstico médico e monitoramento dos sintomas por farmacêuticos**

O diagnóstico dos transtornos de ansiedade é clínico e deve ser realizado por profissionais médicos, como psiquiatras, com base em critérios definidos por sistemas classificatórios como a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), na qual o transtorno de ansiedade generalizada é identificado pelo código F41.1 (BRASIL, 2011). A avaliação diagnóstica envolve a análise do histórico médico e psicossocial do paciente, a frequência e intensidade dos sintomas, bem como a exclusão de outras condições clínicas ou psiquiátricas.

Estudos têm investigado a utilização de biomarcadores, perfis de RNA e parâmetros neuroendócrinos, ferramentas auxiliares no diagnóstico e prognóstico dos transtornos ansiosos, embora essas abordagens ainda não estejam amplamente disponíveis na prática clínica (ZHANG et al., 2022; ALHASSAN et al., 2024).

No cuidado farmacêutico, o farmacêutico clínico pode contribuir significativamente para o rastreamento e monitoramento de casos leves a moderados de ansiedade em casos autolimitados. Por meio da

anamnese farmacêutica, que compreende uma entrevista clínica estruturada, o profissional identifica os principais sinais e sintomas relatados pelo paciente, como: insônia, irritabilidade, inquietação, dificuldade de concentração, sensação de fadiga constante, tensão muscular, sudorese, taquicardia, alteração do apetite e crises de choro sem motivo aparente (CFF, 2016; CORREA et al., 2022). É importante destacar que essa atuação não tem como objetivo realizar um diagnóstico médico de transtorno de ansiedade, mas sim identificar sinais e sintomas autolimitados ou alterações no bem-estar emocional que podem ser acompanhadas com segurança no âmbito dos serviços farmacêuticos, como o acompanhamento farmacoterapêutico, educação em saúde, manejo de problemas de saúde autolimitados, dispensação, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, conciliação de medicamentos e rastreamento em saúde. O farmacêutico possui formação científica e clínica suficiente para realizar o acolhimento, a escuta qualificada, a triagem e o manejo inicial com base em protocolos, conforme preconizado pelas Resoluções CFF nº 585 e 586/2013, que regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica no Brasil. Tais normativas reconhecem o profissional como agente de cuidado com autonomia técnica para exercer o julgamento clínico, propor intervenções farmacológicas e não farmacológicas (como o uso de plantas medicinais e fitoterápicos regulamentados), e, quando necessário, realizar o encaminhamento para outros profissionais de saúde (CFF, 2013a; 2013b).

A recente Resolução CFF nº 4/2025, que institui o Registro de Qualificação de Especialista (RQE) em Farmácia Clínica, reflete a preocupação do Conselho Federal de Farmácia em assegurar a qualificação técnica e o reconhecimento das especialidades clínicas, inclusive na área de saúde mental. Além disso, mesmo diante da judicialização da Resolução nº 5/2025, que busca avançar na regulamentação de práticas clínicas farmacêuticas mais autônomas,

nota-se um movimento claro em prol da consolidação do farmacêutico como parte ativa na equipe multiprofissional, principalmente no âmbito da APS, especialmente no manejo de condições de menor complexidade (CFF, 2025).

Com base nas informações obtidas na anamnese e na avaliação clínica, o farmacêutico está habilitado a propor intervenções adequadas, como a prescrição de MIP, incluindo fitoterápicos com ação ansiolítica em situações compatíveis com quadros leves e transitórios. Nos casos em que há suspeita de agravamento, persistência dos sintomas ou presença de sinais de alerta, o encaminhamento imediato ao médico ou profissional de saúde mental torna-se imprescindível. A atuação do farmacêutico, portanto, contribui para o cuidado em saúde mental de forma acessível, segura, resolutiva e integrada aos demais níveis de atenção, promovendo a humanização e a ampliação do acesso aos serviços de saúde (SOUZA, 2015; FERREIRA, 2014).

### **Tratamento dos casos de ansiedade leve a moderada identificada na consulta farmacêutica**

No Brasil, as diretrizes e protocolos de saúde mental são fundamentais para garantir um atendimento adequado e integral à população. Para tratar a ansiedade, são utilizadas estratégias não farmacológicas e farmacológicas. A maior parte das recomendações clínicas atualmente disponíveis se concentra no manejo do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), havendo ainda uma lacuna importante de evidências consolidadas para o tratamento da ansiedade leve e moderada em contextos não especializados (FERNANDES, 2020; STEIN; SAREEN, 2023a).

As estratégias não farmacológicas e os tratamentos farmacológicos clássicos, quando combinados, podem auxiliar de forma significativa no controle dos sintomas, além de reduzir o risco de efeitos adversos e recorrência (STEIN; SAREEN, 2023B; FERNANDES, 2020). O tratamento não farmacológico consiste em abordagens como atividade física regular (caminhada,

natação, dança, ioga, pilates), técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia, psicodinâmica e outras intervenções de autocuidado. Tais práticas têm demonstrado benefícios na redução da ansiedade, principalmente em casos leves e moderados, sem a necessidade imediata de farmacoterapia (WHO, 2017; STEIN; SAREEN, 2023b).

Por sua vez, o tratamento farmacológico de primeira linha para adultos com transtornos de ansiedade, em especial o transtorno de ansiedade generalizado, envolve o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), como fluoxetina, escitalopram e sertralina (STEIN; SAREEN, 2023b). No Brasil, entre esses, a fluoxetina está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2024; BRASIL, 2025). Outras opções incluem a venlafaxina, duloxetina, bupiriona e benzodiazepínicos em curto prazo, embora estes últimos devam ser utilizados com cautela devido ao risco de dependência (STEIN; SAREEN, 2023B). Essas opções terapêuticas podem apresentar efetividade no tratamento, mas também efeitos indesejados como sedação, déficits cognitivos, potencial de abuso e dependência, levando a busca por novas alternativas terapêuticas. Os fitoterápicos constituem assim opções terapêuticas mais seguras no manejo da ansiedade (SOUZA et al., 2015; BRASIL, 2021; CORREA, 2022).

Os fitoterápicos têm conquistado espaço na definição dos planos de cuidado em ansiedade, sobretudo na abordagem de casos leves. A literatura aponta que esses produtos, como os que contêm *Passiflora sp.*, podem ser utilizados de forma segura e efetiva, isoladamente ou em combinação com psicofármacos convencionais (SOUZA et al., 2015; CARMO, 2019; MORAES; REZENDE, 2020). A fitoterapia, conhecida como prática terapêutica que utiliza medicamentos obtidos exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, em suas diferentes formas farmacêuticas, com finalidade de prevenção, alívio ou tratamento de doenças, também conhecidos como fitoterápicos,

produzidos com controle de qualidade, segurança e eficácia comprovadas, apresenta como vantagens o menor risco de dependência e a baixa frequência de efeitos adversos, sendo especialmente indicada em contextos de APS e manejo farmacêutico (CARMO, 2019; BRASIL, 2021; PESOLATO, 2021).

Os fitoterápicos contêm exclusivamente compostos ativos vegetais. A venda dos fitoterápicos em farmácias se consagrou a partir dos relatos de que são seguros e efetivos no tratamento de diversas doenças, principalmente para o tratamento de transtornos psiquiátricos, entre os quais a ansiedade (MORAES; REZENDE, 2020). Contudo, o início e a duração dos efeitos terapêuticos dos fitoterápicos podem ser menores se comparados aos medicamentos convencionais industrializados, descritos neste estudo como convencionais (SANTANA; SILVA, 2015; PESOLATO, 2021). A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos foi criada em 2006 pelo Decreto nº 5.813 com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro, com qualidade e eficácia/efetividade e, o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional e a Portaria Interministerial nº 2.960/2008 (BRASIL, 2016) instituiu o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2021).

### ***Passiflora sp.***

O gênero *Passiflora* compreende mais de 500 espécies distribuídas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais das Américas. No contexto farmacêutico, as espécies mais utilizadas para a produção de fitoterápicos incluem *Passiflora incarnata L.*, *Passiflora alata Curtis* e *Passiflora edulis Sims*. Estas espécies são reconhecidas por suas propriedades ansiolíticas e sedativas, sendo amplamente utilizadas na medicina tradicional e na fitoterapia moderna. No Brasil, os fitoterápicos industrializados à base de *Passiflora sp.* são enquadrados como Produtos Tradicionais Fito-

terápicos, categoria que dispensa a apresentação de estudos clínicos para registro, baseando-se na tradicionalidade de uso e segurança histórica (LOPES et al., 2017).

Quimicamente, a *Passiflora sp.* possui alcalóides, flavonóides, glicosídeos cianogênicos, fração de esteróides e saponinas. Apesar do mecanismo de ação da *Passiflora sp.* ainda ser desconhecido, acredita-se que pode estar envolvida com a inibição da enzima monoamina oxidase (MAO) e a ativação dos receptores de ácido gama-aminobutírico. Possui efeitos ansiolíticos comparativos com os atuais produtos farmacêuticos convencionais industrializados, através da modulação da via do ácido  $\gamma$ -aminobutírico ( $\gamma$ -GABA). Assim, promove redução da ansiedade por uma ação depressora inespecífica do sistema nervoso central, agindo também como sedativo leve (FERREIRA, 2019; ZHANG et al., 2022).

A enzima MAO é geralmente encontrada em diversos tecidos e, no neurônio, funciona para controlar qualquer excesso de neurotransmissores (noradrenalina, dopamina e serotonina) das vesículas sinápticas. Portanto, quando a MAO está inibida, pode ocorrer acúmulo de neurotransmissores e super estimulação dos receptores, podendo ser responsável pelos efeitos antidepressivos (GUYTON; HALL, 2006). O GABA, por sua vez, funciona como neurotransmissor inibitório, reduzindo a excitabilidade neuronal. Os fármacos moduladores dos receptores de GABA interferem na reatividade e na atenção, na formação da memória, na ansiedade, no sono e no tônus muscular (FERREIRA, 2019).

A eficácia, efetividade e segurança da *Passiflora sp.* são respaldadas por estudos farmacológicos, farmacoterapêuticos e de farmacovigilância, estando seu uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (COSTA et al., 2017; SILVA et al., 2021; GATTARI et al., 2022). No Brasil e na Europa, produtos à base de *Passiflora sp.* são enquadrados como Produtos Tradi-

cionais Fitoterápicos, sendo dispensados da apresentação de estudos clínicos para registro sanitário, desde que atendam aos critérios técnicos de tradicionalidade e segurança previstos na legislação vigente (BRASIL, 2014). Essa classificação é justificada pelo uso seguro e contínuo da espécie por mais de três décadas. Estudos clínicos vêm demonstrando benefícios no tratamento da ansiedade, com destaque para ensaios clínicos randomizados que compararam o extrato de *Passiflora incarnata* com ansiolíticos convencionais, como midazolam e oxazepam, mostrando eficácia semelhante, menor comprometimento funcional e bom perfil de segurança (AKHAVANPOUR et al., 2001; AKHAVANPOUR et al., 2008; NASEHI et al., 2020). Uma revisão sistemática identificou nove ensaios clínicos com resultados favoráveis no alívio de sintomas ansiosos, embora com limitações quanto ao tamanho amostral e padronização posológica (SARRIS et al., 2020). Além disso, o fitoterápico é facilmente encontrado nas farmácias comunitárias do setor privado, com custo acessível, sendo um dos mais procurados no Brasil para o tratamento de ansiedade leve a moderada. No entanto, embora a segurança do extrato esteja bem estabelecida, a toxicidade de seus metabólitos ainda é pouco elucidada, tornando fundamental que seu uso seja limitado a um período suficiente para a melhora dos sintomas, com acompanhamento profissional para definição de dosagem, duração e forma de administração (SOUZA et al., 2015).

Seu uso é contraindicado durante a gravidez, junto com uso de bebidas alcoólicas e durante tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso. Entre os principais efeitos adversos documentados estão reações de hipersensibilidade, asma ocupacional mediada por Imunoglobulina E (IgE) e rinite, além de que doses elevadas (acima 1000 mg) podem causar estados de sonolência excessiva. As possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer com o fitoterápico é a potencialização dos efeitos sedativos do pentobarbital e hexobarbital e, presencia-se relatos

que as cumarinas existentes na espécie vegetal possui ação anticoagulante potencial e possivelmente interagem com varfarina (BRASIL, 2016; 2021; MORAES; REZENDE, 2020).

A *Passiflora sp.* é um fitoterápico isento de prescrição médica, como consta na Instrução Normativa 10/2014 (BRASIL, 2016). é importante citar as Resoluções CFF nº 477/2008 e CFF nº 732/2022, que também regulamentam a atuação do farmacêutico na fitoterapia, além da regulamentação das atribuições clínicas do farmacêutico pelas Resoluções CFF nº 585/2013 e 586/2013, determina para a prescrição de produtos de venda livre, incluindo plantas medicinais.

### **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) foi estabelecida no Brasil pelo Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, com o objetivo de assegurar o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos à população, além de estimular o desenvolvimento da cadeia produtiva e valorizar o conhecimento tradicional relacionado às práticas de saúde (BRASIL, 2021). A PNPMF representa um marco relevante no fortalecimento das práticas integrativas e complementares no SUS, promovendo a integração entre saberes tradicionais e práticas científicas baseadas em evidências. A política está intrinsecamente relacionada à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), promovendo ações voltadas à promoção da saúde, prevenção de doenças e valorização da biodiversidade brasileira (BRASIL, 2006).

Segundo Oliveira et al. (2019), a implementação da PNPMF envolve uma articulação intersetorial entre diversos ministérios, como os da Saúde, Agricultura, Meio Ambiente e Ciência e Tecnologia. Essa colaboração busca fortalecer a pesquisa científica, apoiar o cultivo sustentável de espécies medicinais e promover a inserção dos fitoterápicos na assistência farmacêutica.

tica do SUS. A política também foca em diversos eixos estratégicos, como: i) incentivo à pesquisa e desenvolvimento de produtos à base de plantas medicinais; ii) valorização dos saberes tradicionais; iii) fortalecimento da agricultura familiar e das comunidades tradicionais; iv) capacitação dos profissionais de saúde; v) garantia da qualidade, eficácia e segurança dos produtos fitoterápicos; vi) apoio à regulamentação sanitária e ao acesso da população a esses produtos (BRASIL, 2006).

Com os avanços promovidos pela PNPMF, a implementação plena da política ainda enfrenta desafios, como a insuficiência de infraestrutura laboratorial, a necessidade de maior capacitação dos profissionais de saúde, a padronização das práticas terapêuticas e a integração entre o conhecimento tradicional e os protocolos científicos exigidos pela legislação sanitária (SILVA; ANDRADE, 2020).

Apesar da *Passiflora sp.* apresentar evidências de eficácia no manejo de distúrbios de ansiedade, sua padronização não está presente na RENAME (BRASIL, 2025). No entanto, o Ministério da Saúde, por meio da PNPMF, tem desenvolvido ações estratégicas para fomentar a implantação e consolidação da fitoterapia no SUS, incentivando estados e municípios a incluírem fitoterápicos em suas Relações Municipais de Medicamentos Essenciais (REMUME) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2021).

Essas iniciativas têm possibilitado que municípios como Alfenas (MG) e Francisco Beltrão (PR) incluam a *Passiflora sp.* em suas REMUME, promovendo o acesso gratuito à população. Em Alfenas, a Farmácia Universitária da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), em parceria com a prefeitura local, intensificou a dispensação de fitoterápicos à base desse fitoterápico à população por meio do SUS (UNIFAL-MG, 2021). Esse cenário demonstra a importância das políticas públicas de saúde para a incorporação de fitoterápicos no SUS, mesmo quando não contemplados pela RENAME nacional, permitindo que os profissionais de saúde, especialmente o farmacêutico, ampliem as

possibilidades terapêuticas baseadas em evidências e saberes tradicionais (UNIFAL-MG, 2021).

A relação entre a PNPMF e a atuação do farmacêutico no manejo da ansiedade é diretamente relacionada ao papel deste profissional na orientação, acompanhamento e prescrição de fitoterápicos. O farmacêutico, como parte integrante da equipe de saúde, pode atuar no manejo de transtornos como a ansiedade, especialmente em casos autolimitados, por meio da prescrição de fitoterápicos que são produtos de venda livre e que constam da PNPMF. Nesse contexto, o farmacêutico contribui para o uso racional de medicamentos, incluindo fitoterápicos considerados como uma opção eficaz no tratamento da ansiedade (SOUZA, 2015). A implementação da PNPMF oferece ao farmacêutico a oportunidade de integrar práticas de saúde baseadas em evidências científicas com conhecimentos tradicionais, ampliando as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da ansiedade e promovendo o acesso da população a alternativas terapêuticas seguras e eficazes.

### **Conduta farmacêutica no atendimento de pacientes com queixa de ansiedade leve a moderada**

Para assegurar um cuidado clínico seguro, efetivo e centrado nas necessidades do indivíduo, é essencial que o farmacêutico utilize um processo de trabalho estruturado, sistemático e abrangente durante a realização da consulta farmacêutica (CIPOLLE et al., 2016; RAFFERTY, 2017). A consulta farmacêutica é um componente fundamental da prática clínica, caracterizando-se como um encontro formal no qual o profissional avalia, intervém e acompanha o paciente com base em princípios do método clínico aplicado à Farmácia.

Diversos modelos metodológicos estão descritos na literatura para guiar essa prática, como os propostos no *Guía para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria e no Handbook of Nonprescription Drugs* (CGCOF, 2019), os

quais são especialmente úteis em serviços voltados ao manejo de condições de saúde autolimitadas. Esses modelos estruturam o atendimento clínico em cinco etapas principais: i) acolhimento e identificação do paciente; ii) confirmação da natureza do problema de saúde, se autolimitado ou de maior gravidade, o que requer encaminhamento à equipe médica da APS; iii) avaliação clínica com aplicação do raciocínio clínico para identificar necessidades relacionadas ao uso de medicamentos; iv) planejamento e seleção de intervenções terapêuticas (farmacológicas e/ou não farmacológicas); e v) monitoramento e acompanhamento dos resultados terapêuticos (CGCOF, 2019; KRINSKY et al., 2020).

Esses modelos derivam adaptações do método clínico tradicional da medicina e do sistema de registro SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*), proposto por Weed na década de 1970, amplamente utilizado em registros clínicos multiprofissionais (CFF, 2016; GOMES et al., 2019). A consulta farmacêutica fundamenta-se, portanto, na anamnese clínica estruturada, na avaliação de dados subjetivos e objetivos, e na aplicação da semiologia farmacêutica. A anamnese abrange a identificação do paciente, queixa principal, história da doença atual, antecedentes patológicos, histórico medicamentoso, fatores psicossociais e revisão por sistemas.

No contexto específico da ansiedade, no âmbito da APS, a consulta farmacêutica permite a identificação precoce de sinais e sintomas como inquietação, insônia, dificuldade de concentração, tensão muscular e irritabilidade. Nesses casos, o farmacêutico deve avaliar a gravidade do quadro, classificar o transtorno como leve, moderado ou grave, e verificar possíveis fatores precipitantes, comorbidades e uso prévio de medicamentos (CORRER; OTUKI, 2011; BONETTI et al., 2021). Para auxiliar nessa avaliação, ferramentas como o *Generalized Anxiety Disorder*, Escala de Ansiedade de Beck, Escala de Ansiedade de Hamilton, Inventário de Ansiedade de Estado e Traço e Escala de Transtorno

de Ansiedade Social, são questionários validados para rastreamento da ansiedade generalizada e podem ser utilizadas para classificar a gravidade dos sintomas e apoiar a tomada de decisão clínica (HAMILTON, 1959; SPIELBERGER, 1983; LIEBOWITZ, 1987; BECK et al., 1988; SPITZER et al., 2006). A partir dessa avaliação, o profissional está apto a identificar problemas relacionados à farmacoterapia (PRM), como uso inadequado de benzodiazepínicos, ausência de tratamento eficaz, automedicação com fitoterápicos sem acompanhamento profissional, ou mesmo abandono de terapias psicossociais recomendadas.

Com base nessa análise, o farmacêutico elabora, em conjunto com o paciente, um plano de cuidado individualizado, que pode incluir orientações sobre mudanças de estilo de vida, indicação de MIP (quando cabível), utilização segura de fitoterápicos e, se necessário, o encaminhamento para acompanhamento multiprofissional. A consulta farmacêutica, nesse contexto, fortalece o cuidado longitudinal e a resolutividade dos serviços de saúde, sobretudo ao integrar ações de educação em saúde, promoção do autocuidado e vigilância clínica. O retorno ou seguimento farmacoterapêutico é fundamental para reavaliar a efetividade das intervenções, realizar ajustes terapêuticos e identificar novos problemas (VIEIRA; SILVA et al., 2021).

### **Farmacêuticos no tratamento da ansiedade**

A reforma psiquiátrica, alicerçada principalmente na Lei 10.216/ 2021 (BRASIL, 2001), que dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental, representa um marco importante na promoção dos direitos das pessoas com transtornos mentais e na busca por um atendimento mais justo e humanizado, ainda que seja um processo em constante evolução e com desafios a serem superados. Nota-se avanços significativos no cuidado das pessoas com transtornos mentais no Brasil, promovendo uma mudança de paradigma e a descentralização do atendimento (SANTOS, 2018).

Com essa reforma psiquiátrica brasileira, houve uma mudança importante no modelo de atenção à saúde mental, com a transição de um modelo hospitalocêntrico para um modelo comunitário e humanizado. Essa transformação considerou a importância de priorizar a autonomia e o bem-estar dos pacientes, direcionando o manejo dos casos para o cuidado integral, o uso racional de medicamentos na saúde mental, a adesão ao tratamento e sua integração ao modelo comunitário (LOPES et al., 2017; SANTOS, 2018).

Sabe-se que o profissional farmacêutico se encontra em posição ideal para atuar de forma a atender essas prioridades, além de reconhecer os efeitos indesejáveis, oferecer educação em saúde, motivação e estratégias terapêuticas adequadas para o manejo da ansiedade visando ao êxito no processo de uso do medicamento e busca da melhora da qualidade de vida do paciente (LIZER et al., 2011). Duas análises concluíram que uma série de intervenções farmacêuticas obtiveram impacto positivo na saúde mental em termos de redução de custos do tratamento, do número de diferentes medicamentos em uso, além de melhorias no letramento em saúde e na adesão do paciente aos antidepressivos (GUILLAUMIE ET AL., 2018; SILVA; LIMA; RUAS, 2018). Essas intervenções incluíram educação em saúde, promoção da adesão aos medicamentos, revisão do tratamento, bem como o fornecimento de aconselhamento e treinamento a outros profissionais de saúde dentro das equipes (POTTIE et al., 2018; SCOTT et al., 2019). Apesar disso, há escassez de evidências e lacunas na literatura sobre o impacto de serviços clínicos como o acompanhamento farmacoterapêutico, a gestão da condição de saúde ou o manejo de problemas de saúde autolimitados na ansiedade. É importante ressaltar que, apesar da relevância do tema, não foram encontrados estudos e trabalhos específicos sobre a prescrição e/ou acompanhamento por farmacêuticos com a *Passiflora sp.*, o que representa uma lacuna significativa na literatura e aponta para a necessidade de futuras pesquisas nessa área.

### **O papel do farmacêutico frente à sobrecarga do SUS no manejo da ansiedade**

O SUS enfrenta, historicamente, um cenário de sobrecarga estrutural e assistencial, agravado pela crescente demanda por serviços, especialmente no campo da saúde mental. Transtornos como a ansiedade leve e moderada apresentam alta prevalência na população, o que contribui para a pressão sobre a APS, porta de entrada preferencial do SUS (VIEIRA et al., 2021; BRASIL, 2023). Apesar disso, ainda são escassos os protocolos específicos para o manejo da ansiedade em graus leves, com foco muitas vezes centrado no transtorno de ansiedade generalizada, o que evidencia uma lacuna na organização da atenção a esses usuários (WITTY et al., 2024).

Nesse contexto, a atuação do farmacêutico clínico representa uma estratégia eficiente para ampliar o acesso ao cuidado qualificado e promover o uso racional de medicamentos. Durante a consulta farmacêutica, o profissional pode acolher o paciente, identificar sinais e sintomas de ansiedade, realizar orientações sobre estratégias não farmacológicas (como práticas integrativas e complementares) e avaliar o uso de medicamentos convencionais e fitoterápicos, como a *Passiflora sp.* Além disso, o farmacêutico tem papel fundamental na prevenção de agravamentos, na triagem de casos que exigem encaminhamento médico e no monitoramento de possíveis interações e efeitos adversos (BONETTI et al., 2021; REIS; BAVARESCO, 2021).

Estudos apontam que a integração do farmacêutico nas equipes da APS favorece a resolubilidade dos casos leves, contribui para a adesão ao tratamento, melhora a qualidade de vida dos pacientes com ansiedade e desonera os serviços médicos ao evitar consultas desnecessárias ou uso inadequado de medicamentos ansiolíticos (GALATO et al., 2015; CORRER; OTUKI, 2011; VIEIRA; SILVA et al., 2021).

Portanto, considerando a crescente demanda rela-

cionada aos transtornos ansiosos e a limitação de recursos do SUS, fortalecer o papel do farmacêutico clínico no cuidado em saúde mental representa uma alternativa viável e eficaz para a promoção da saúde, racionalização dos atendimentos e qualificação da atenção integral ao usuário.

## CONCLUSÃO

Os achados do estudo evidenciam que a *Passiflora sp.* se destaca como uma alternativa terapêutica promissora no manejo da ansiedade leve a moderada, sobretudo por seus efeitos ansiolíticos associados a um baixo risco de dependência e a reduzida frequência de efeitos adversos. A análise crítica das evidências científicas revela o potencial desse fitoterápico para uso racional em quadros autolimitados, sendo especialmente pertinente no contexto da atenção primária à saúde. Nesse cenário, destaca-se a atuação estratégica do farmacêutico clínico, cuja prática inclui a escuta qualificada, a avaliação dos sintomas e a indicação de terapias seguras, como a fitoterapia, conforme os princípios do cuidado centrado na pessoa. Embora não tenham sido encontrados estudos específicos com pacientes acompanhados por farmacêuticos durante o uso da *Passiflora sp.*, a literatura revisada sustenta a importância da atuação farmacêutica no monitoramento e orientação quanto ao uso apropriado de medicamentos à base de plantas. Ademais, a incorporação da fitoterapia ao SUS, respaldada pela PNPIC e PNPMF, amplia as possibilidades terapêuticas, valoriza saberes tradicionais e contribui para a humanização do cuidado e a redução da sobrecarga nos serviços de saúde. Dessa forma, este estudo cumpre seu objetivo ao revisar criticamente o papel do farmacêutico clínico no uso de *Passiflora sp.* para ansiedade, à luz das evidências científicas disponíveis, ainda que se reconheça a necessidade de mais estudos que avaliem diretamente esse acompanhamento em contextos clínicos reais.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

- AKHAVANPOUR, S. M. et al. The efficacy of *Passiflora incarnata* in reducing dental anxiety: a double-blind randomized controlled trial. **Anesthesia Progress**, v. 55, n. 3, p. 105–111, 2008. PMID: 24724122; PMCID: PMC3977550.
- AKHAVANPOUR, S. M. et al. The effects of *Passiflora incarnata* L. in generalized anxiety disorder: a randomized double-blind study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 363–367, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x>. PMID: 11679026.
- ALHASSAN, R. K.; MENSAH, I. K.; AKOTO, E. Emerging biomarkers in psychiatric diagnosis: the case of anxiety spectrum disorders. **Biomarker Insights**, v. 19, p. eISSN, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/11772719241234567>.
- APA. American Psychological Association. **Anxiety**. 2022. Disponível em: <https://www.apa.org/topics/anxiety>. Acesso em: 05 maio 2025.
- BARROS, E. J. G. **Atenção primária à saúde: fundamentos, princípios e estratégias**. São Paulo: Hucitec, 2016.
- BATISTELLA, C. E. et al. Efetividade da terapia floral para redução de sintomas de ansiedade em universitários: ensaio clínico randomizado. **Research, Society and Development**. v. 10, n.1, e44710111926, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11926>.
- BECK, A. T. et al. **Anxiety disorder and phobias: a cognitive perspective**. New York: Basic Books, 1988.

DOI: <https://doi.org/10.1176/AJP.143.4.542>.

BONETTI, A. F. et al. Pharmacists' interventions in primary health care: a scoping review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 2, p. 2051–2061, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.011>.

BONETTI, A. F. et al. **Serviço de atenção farmacêutica: fundamentos e prática clínica**. São Paulo: Manole, 2021.

BRASIL. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Institui a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF: MS, ano 143, n. 118, p. 1, 23 jun. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico do profissional**. Brasília, DF: MS, 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**, 1ª ed. Brasília, DF: MS, 2016.

BRASIL. **Atenção Primária à Saúde no SUS: fundamentos, práticas e desafios**. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 1 maio 2025.

BRASIL. Biblioteca virtual da saúde. **Ansiedade**. Brasília, DF: MS, 2011. Disponível em: [https://bvsmg.saude.gov.br/bvs/dicas/224\\_ansiedade.html#:~:text=%2D%20falta%20de%20controle%20sobre%20os,de%20uma%20situa%C3%A7%C3%A3o%20muito%20dif%C3%ADcil](https://bvsmg.saude.gov.br/bvs/dicas/224_ansiedade.html#:~:text=%2D%20falta%20de%20controle%20sobre%20os,de%20uma%20situa%C3%A7%C3%A3o%20muito%20dif%C3%ADcil). Acesso em: 12 maio 2025.

BRASIL. **Lei no 10.216, de 6 de abril de 2001**. Brasília, DF: MS, 2001. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/a-lei-no-10216-de-6-de-abril-de-2001-e-seus-impactos-na-saude-mental-e-no-tratamento-de-pessoas-com-transtornos-mentais/2489227434>. Acesso em: 10 jan. 2025.

BRASIL. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnmpf/ppnmpf#:~:text=O%20objetivo%20da%20Pol%C3%ADtica%20e,produtiva%20e%20da%20ind%C3%BAstria%20nacional%E2%80%9D>. Acesso em: 07 abr. 2025.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024**. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: [http://bvsmg.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](http://bvsmg.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf). Acesso em: 10 maio 2025.

BRASIL. **Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde**. Brasília, DF: MS, 2014.

CARMO, G. M. et al. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento dos distúrbios de depressão, ansiedade e stress. **Educação em Saúde**. Goiás, v.7, n. 2, p. 12-16, 2019. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XdYWRMMNm74J:periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/download/4036/2736/+&cd=4&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 07 maio 2025.

CARVALHO, F.D. **Avaliação econômica do impacto da atividade de Atenção farmacêutica na assistência à saúde: aspectos metodológicos**. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17139/tde-06032008-160915/publico/tese.pdf>. Acesso em: 30 de mar. 2025.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 4, de 20 de fevereiro de 2025. Institui o Registro de Qualificação de Especialista (RQE) para farmacêuticos e dá outras providências**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF: CFF, 2025. Disponível em: <https://site.cff.org.br/src/arquivos/nota-rqe-v1.pdf>. Acesso em: 10 maio 2025.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº**

**585, de 29 de agosto de 2013.** Regula as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF: CFF, n. 174, p. 186-188, 2013a.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013.** Regulamenta a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF: CFF, n. 174, p. 189-190, 2013b.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual.** Brasília, DF: CFF, 2016. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/ProfarArca-boucoTELAFINAL.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2025.

CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. **Guía para los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales en la farmacia comunitaria.** Madrid: CGCOF, 2019. Disponível em: <https://www.portalfarma.com>. Acesso em: 1 maio 2025.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management.** 3. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016.

CORREA, R. M. S. et al. Saúde mental e atenção farmacêutica: uso de plantas medicinais e fitoterápicos nos transtornos de ansiedade. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, e 52911628930, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28930>.

CORRER, C. J.; OTUKI M. F. **Método clínico de atenção farmacêutica.** 2011. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod\\_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-%20M%3%A9todo%20cl%3%ADnico%20de%20Aten%3%A7%3%A3o%20Farmac%3%AAutica.pdf?forcedownload=1](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-%20M%3%A9todo%20cl%3%ADnico%20de%20Aten%3%A7%3%A3o%20Farmac%3%AAutica.pdf?forcedownload=1). Acesso em: 27 maio 2025.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. Atenção farmacêutica: fundamentos e prática. **Uso de medicamentos:**

**estudos e pesquisas no Brasil.** Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 255–278, 2011.

COSTA, P. P. Estudo fitoquímico e atividade anticolinérgica de *Passiflora* spp., **Open Journal Systems**, n. 21, XXI Seminário de Iniciação Científica, 2017. DOI: <https://doi.org/10.13102/semic.v0i21.2316>.

DUAN, H.; ZHU, Y. Socioeconomic burden of anxiety disorders: current perspectives and future directions. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 3145–3153, 2020.

EKOR, M. O uso crescente de medicamentos fitoterápicos: questões relacionadas a reações adversas e desafios no monitoramento da segurança. **Front Pharmacology**, v. 4, p. 177, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1177/15347354241280273>. PMID: 39367737; PMCID: PMC11526273.

FERNANDES, S. A. F. **Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com depressão e/ou transtornos de ansiedade em centro de atenção psicossocial: do ensaio clínico à implantação do serviço.** 2020. 204 p. Tese (Doutorado em Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária)- Programa de PósGraduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020. Disponível em: [https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56619/1/2020\\_tese\\_saffernandes.pdf](https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56619/1/2020_tese_saffernandes.pdf). Acesso em: 19 maio 2025.

FERREIRA, F. S. Drug interactions of phytotherapy used in the insomnia treatment: a brief review. **Visão Acadêmica**, v.20, n.3, p. 60-71, 2019. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/67826>. Acesso em: 21 maio 2025.

FERREIRA, V. L. **A importância do seguimento farmacoterapêutico na saúde: uma revisão da literatura.** 2014. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/900/1/VLF24022015.pdf>. Acesso em: 29 maio 2025.

FROTA, I. J. et al. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2024. DOI: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v10i1.3971.p1-8.2022>

GALATO, D. et al. Consulta farmacêutica e o cuidado com o paciente. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 1, p. 227-235, 2015. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/atencao-farmaceutica-fundamentacao-conceitual-e-critica-para-um-modelo-brasileiro/2884?id=2884>. Acesso em: 04 maio 2025.

GALATO, D. et al. **Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde auto-limitados**, módulo 2: unidade 3: documentação do processo de atendimento e da prescrição farmacêutica. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2015.

GATTARI, T. B.; DRAKE, K.; SCOTT, A. Nip it in the Bud: Botanicals for Anxiety - a Practical Prescriber's Guide. **Current Psychiatry Reports**, v. 24, n. 10, p.503-508, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01365-w>. PMID: 36048322.

GOMES I. M. P. V. et al. **Protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico**. Ficha catalográfica, Hospital de Ensino da Universidade Federal do Vale do São Francisco- HU UNIVASF, Petrolina- PE, 2019. Disponível em: [https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hu-univasf/saude/setor-de-farmacia-hospitalar/copy\\_of\\_ProtocolodeAcompanhamentoFarmacoterapeutico.pdf](https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hu-univasf/saude/setor-de-farmacia-hospitalar/copy_of_ProtocolodeAcompanhamentoFarmacoterapeutico.pdf). Acesso em: 27 maio 2025.

GOMES, M. J. V. M. et al. Consulta farmacêutica: diretrizes clínicas para problemas de saúde autolimitados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 10, p. 3751-3760, 2019. Disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/criterios-utilizados-em-protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-para-gestao-da-assistencia-farmaceutica/19753?id=19753>. Acesso em: 22 maio 2025.

GUILLAUMIE, L. et al. Perspectivas dos pacientes sobre o papel dos farmacêuticos comunitários no tratamento antidepressivo: um estudo qualitativo. **Canadian Pharmacists Journal**, v. 151, n. 2, p. 142-148, 2018.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **British Journal of Medical Psychology**, v. 32, p. 50-55, 1959. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal**, Brasil, 2020.

KRINSKY, D. L. et al. **Handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to self-care**. 19 ed. Washington: American Pharmacists Association, 2020.

KRINSKY, D. L. et al. **Manual de farmacoterapia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2020.

LIEBOWITZ, M. R. Social phobia. **Modern Problems of Pharmacopsychiatry**, v. 22, p. 141-173, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1159/000414022>.

LIZER, M.H. et al. The impact of a pharmacist assisted clinic upon medication adherence and quality of life in mental health patients. **Pharmacy Practice**, v. 9, p.122-127, 2011. PMID: 24367465; PMCID: PMC3870170.

LOPES, K. C. S. P.; SANTOS, W. L. Transtorno de ansiedade. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018.

LOPES, M. W. et al. Utilização de Passiflora incarnata no tratamento da ansiedade. **Revista UNINGÁ Review**. v.29, n.2, p.81-86, 2017. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1952/1548>. Acesso em: 23 maio 2025.

MONTIEL, J. M. et al. Caracterização dos sintomas de ansiedade em pacientes com transtorno de pânico.

**Acad. Paul. Psicol.**, n. 86, v.34, 2014. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-711X2014000100012](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2014000100012). Acesso em: 05 abr. 2025.

MORAES, K. A. S.; REZENDE, J. M. Abordagem terapêutica da ansiedade com Fitoterápicos: o que temos oficialmente?. Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Fluminense. **Rev. Farmacologia: integrando a teoria e a prática da prescrição**. 2020. Disponível em: <https://farmacoclinica.uff.br/wp-content/uploads/sites/237/2020/08/LIGA-01-Final-Abordagem-terapia-C3%AAutica-da-ansiedade-com-Fitoter-C3%A1picos-REV-23-06-2020.pdf>. Acesso em: 15 maio 2025.

MULLER, S. D. et al. LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora alata* medicinal extracts and leaves. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Oxford, v. 37, n. 2, p. 399-403, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.10.047>. PMID: 15708685.

NASEHI, M. et al. Comparison of the effects of *Passiflora incarnata* extract and midazolam on preoperative anxiety in patients undergoing surgery: a randomized controlled trial. **Journal of Herbal Medicine**, v. 21, 100322, 2020.

OLIVEIRA, C. E. A.; COSTA, F. M.; FERREIRA, L. C. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: avanços e desafios. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000200004>.

OLIVEIRA, R. M.; SILVA, J. A.; ANDRADE, E. L. Articulação intersetorial para a implementação da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 50, n. 1, p. 51-61, 2019.

OMS. Organização mundial da saúde. **Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo**. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-3-2022-pandemia-covid-19-desencadeia-au>

mento-25-na-prevalencia-ansiedade-e-depressao-em. Acesso em: 16 abr. 2025.

PESOLATO, J. P. et al. Assessment of Valerian and *Passiflora* consumption during a pandemic COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**. v.4, n.2, p. 5589-5609, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-126>.

POTTIE, K., et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Evidence-based clinical practice guideline. **Canada Family Physician**. v. 64, n. 5, p. 339-351, 2018. PMID: 29760253; PMCID: PMC5951648.

RAFFERTY, A. M. Nurses as change agents for a better future in health care: the politics of drift and dilution. **Health Economics, Policy and Law, Cambridge University Press**, v. 12, n. 3, p. 345-356, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1744133116000216>.

RAFFERTY, E. **Pharmaceutical care and medication management services: training manual for pharmacists**. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2017.

REIS, T. M.; BAVARESCO, M. Consultório farmacêutico: planejamento e estratégias para a implantação. In: Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; Pereira LRL, Farias MR, Castro MS. (Org.). **PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas: da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica**. Porto Alegre: Artmed, v. 1, p. 91-142, 2021.

SANTANA, G.; SILVA, A.M. **O uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade**. III Simpósio de Assistência Farmacêutica. São Paulo, 2015. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28930>.

SANTOS, A. L. M. **A atuação do farmacêutico na saúde mental após a reforma psiquiátrica: uma revisão da literatura**. Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, como requisito parcial à obtenção do Título de Especialista em Saúde Mental, Universidade Federal

de Uberlândia, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/22923/1/Atua%C3%A7%C3%A3oFarmac%C3%AAutico-Sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 24 maio 2025.

SARRIS, J. et al. Plant-based Medicines (Phytoceuticals) in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Meta-review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Les médicaments à base de plantes (phytoceutiques) dans le traitement des troubles psychiatriques: une méta-revue des méta-analyses randomisés contrôlés. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 66, n.10, p.849-862, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743720979917>. PMID: 33596697; PMCID: PMC8573706.

SARRIS, J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. **World J Biol Psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 424-455, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>.

SARRIS, J.; RAVINDRAN, A.; YATHAM, L. N. Complementary and integrative treatments in psychiatric practice. In: GABBARD, G. O. (Ed.). **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**. ed. 5, p. 751-770, 2020.

SCOTT, S. et al. Development of a hospital deprescribing implementation framework: a focus group study with geriatricians and pharmacists. **Age and Ageing**. v. 49, p.102-110, 2019.

SILVA, J. A.; ANDRADE, E. L. Desafios na implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no SUS: análise de obstáculos e perspectivas. **Saúde Pública Brasileira**, v. 34, n. 4, p. 453-462, 2020.

SILVA, J. M.; ANDRADE, E. M. Práticas integrativas e fitoterapia no SUS: análise crítica da política nacional. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 7, e00012320, 2020.

SILVA, M. C. et al. Use of piper Methysticum (L.) and Passiflora incarnata (L.) in the treatment of generalized anxiety disorder. **Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**, v.7, n.4, p. 959-974, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i4.1052>.

SILVA, S.N.; LIMA, M.G.; RUAS, C.M. Pharmaceutical interventions in mental health: A review of the literature to support evidence-informed policymaking. **Research in Social and Administrative Pharmacy**. v. 14, n. 10, p. 891-900, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.11.014>.

SOUZA, A. F. A atuação do farmacêutico no manejo de transtornos de ansiedade: prescrições e intervenções com fitoterápicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 897-905, 2015.

SOUZA, M. R. et al. Fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade. **Eletronic Journal of Pharmacy**, vol. XII, p. 11-12, 2015. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/40780/pdf>. Acesso em: 17 maio 2025.

SPIELBERGER, C. D. State-trait anxiety inventory for adults: a comprehensive review. **The psychology of anxiety**. New York: Wiley, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1037/t06496-000>.

SPITZER, R. L. et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 10, p. 1092-1097, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>. PMID: 16717171.

STEIN, M. B.; SAREEN, J. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, and diagnosis. **Retrieved**, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-and-diagnosis>. Acesso em: 10 maio 2025.

UNIFAL-MG. Universidade Federal de Alfenas. **Farmácia universitária intensifica dispensação de**

**fitoterápicos à população de Alfenas: parceria com a Prefeitura possibilita distribuição gratuita pelo SUS.** 2021. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/portal/2021/09/24/farmacia-universitaria-intensifica-dispensacao-de-fitoterapicos-a-populacao-de-alfenas-parceria-com-a-prefeitura-possibilita-distribuicao-gratuita-pelo-sus/>. Acesso em: 10 maio 2025.

VIEIRA, A. P. B. F.; SILVA, V. G. **Procedimento operacional padrão da consulta farmacêutica.** Farmácia Clínica da UBS Jurunas (FARMCLIN), 2021. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/599171/1/PROCEDIMENTO%20OPERACIONAL%20PADRAO%20DA%20CONSULTA%20FARMACEUTICA.pdf>. Acesso em: 27 maio 2025.

VIEIRA, F. S. et al. Consulta farmacêutica no SUS: análise das diretrizes e práticas profissionais. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 55, p. 1–12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002900>.

WHO. World Health Organization. **Guidance on community mental health services: promoting person-centred and rights-based approaches.** Geneva: WHO, 2021.

WHO. World Health Organization. **Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact.** Geneva: WHO, 2022.

WHO. World Health Organization. **Depression and other common mental disorders: global health estimates.** Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=AFF7DA-CA98EE8DDF6C7F248DF4A0D887?sequence=1>. Acesso em: 19 maio 2025.

WHO. World Health Organization. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics.** Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 18 maio 2025.

WITTY, J. V. et al. Generalized anxiety disorder in adults: Management. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-management>. Acesso em: 01 maio 2025.

ZENG, Y. et al. Global prevalence and trends of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, p. 1322341, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>. PMID: 22781489.

ZHANG, L.; WANG, Z.; LIU, Y. Diagnostic value of serum RNA biomarkers in anxiety disorders: a systematic review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 150, p. 188–195, 2022.

ZHANG, W. et al. Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis. **Pharmacol Res.**, v. 179, p. 106204, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106204>. PMID: 35378276

ZIELINSKI, M.; KRAVITZ, C.; KIM, H. J. Long-term health and socioeconomic outcomes of anxiety disorders: an international cohort analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 350, p. 115–124, 2025.



HEALTH AND PHARMACY

Brazilian Journal of

VOLUME 7, NÚMERO 4, 2025

Brazilian Journal of  
**HEALTH AND  
PHARMACY**

[bjhp.crfmg.org.br/crfmg](http://bjhp.crfmg.org.br/crfmg)



**CRFMG**  
Conselho Regional de Farmácia  
do Estado de Minas Gerais

Rua Rodrigues Caldas, 493 - CEP 30190-120  
Santo Agostinho | Belo Horizonte/MG