
O USO DE PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA COMPLEMENTAR PARA O TRATAMENTO DE SINTOMAS DA ESQUIZOFRENIA

THE USE OF HERBAL MEDICINE AS COMPLEMENTARY THERAPY FOR THE TREATMENT OF SOME SCHIZOPHRENIA'S SYMPTOMS

Fernanda STUMPF TONIN¹; Fábio BRASIL¹; Ellis Marina SZABO¹; Roberto PONTAROLO¹

1. Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Controle de Qualidade, Curitiba, PR, Brasil

Autor para correspondência: pontarolo@ufpr.br

RESUMO:

A esquizofrenia é a mais comum e prevalente psicose, tendo um curso crônico e deteriorativo capaz de impactar na qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores. Essa doença afeta as esferas social e ocupacional gerando custos pessoais e financeiros para o paciente e para o sistema de saúde do país. Em termos de tratamento, já existem no mercado diversos fármacos e intervenções disponíveis, sendo usados principalmente antipsicóticos em associação com outras classes de medicamentos (estabilizadores de humor, antidepressivos, benzodiazepínicos). No entanto, além de apresentarem um custo elevado, essas intervenções podem causar diversos sintomas e eventos adversos, o que influencia a adesão e sucesso no tratamento. Nesse contexto, destaca-se o uso de abordagens complementares como as plantas medicinais e a fitoterapia, que tem se mostrado, nas últimas décadas, como uma alternativa viável para auxiliar no tratamento dessa doença. As plantas medicinais são popularmente utilizadas e com isso podem representar um suporte efetivo à terapia medicamentosa de distúrbios mentais. Este artigo tem como objetivo revisar o uso complementar, bem como a efetividade e segurança de algumas plantas medicinais para o tratamento de sintomas da esquizofrenia. Aparentemente a combinação de plantas medicinais associada à terapia medicamentosa é uma estratégia útil para melhorar a eficácia dos antipsicóticos ou reduzir eventos adversos e custos no tratamento. Foi reportado o uso benéfico de diferentes plantas para o tratamento de sintomas da esquizofrenia incluindo: Erva de São João (*Hypericum perforatum*) para o tratamento de distúrbios afetivos e depressão; Valeriana (*Valeriana officinalis*) para ansiedade e epilepsia; *Ginkgo biloba* em casos de demência e déficit de memória; Ginseng (*Panax ginseng*) para pacientes esquizofrênicos com disfunções cognitivas.

PALAVRAS CHAVE: esquizofrenia, fitoterapia, medicina complementar

ABSTRACT:

Schizophrenia is the most important and prevalent psychosis. The disease can take a chronic and deteriorating course having great impact in patients' life quality as well in family members. It affects social and occupational spheres and generates massive personal and financial costs for patients and countries' health system. There are effective drug interventions available (such as antipsychotics in association with mood stabilizers, antidepressants and benzodiazepines), but these medications, apart from being very expensive, can cause distressing symptoms or side effects and for some

patients this therapy may not be effective. Complementary methods such as medicinal plants and phytotherapy have been highlighted in the past decades as a viable alternative to assist the treatment of diseases. Medicinal plants are popularly used and can be effective as supporting drugs to treat mental disorders. This paper aim to review the complementary use of some medicinal plants as well its effectiveness and safety in treat schizophrenia`s symptoms. It appears that combination of herbal medicine with other drugs is even more useful to enhance antipsychotic efficacy or reduce the period of recovery and adverse effects and treatment costs. It was reported the beneficial use of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in affective disorders and depression, Valerian (*Valeriana officinalis*) in anxiety and epilepsy, *Ginkgo biloba* in dementia and memory deficits, Ginseng (*Panax ginseng*) in cognitive dysfunction, some of schizophrenia`s symptoms.

KEY-WORDS: schizophrenia, phytotherapy, complementary medicine

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental severo cuja principal característica é o prejuízo no julgamento, aliada à perda de contato com a realidade, resultando em uma vida de incapacidade (física e psíquica) e sofrimento emocional (LEWIS & LEVITT, 2002; BHATI, 2013). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquizofrenia afeta cerca de 1% da população adulta. Apesar da incidência dessa doença não ser tão elevada, sua prevalência é alta devido à cronicidade: menos de 50% dos pacientes afetados recebem tratamento adequado para os sintomas (WHO, 2014).

Devido à complexa fisiopatologia da esquizofrenia – que envolve uma vulnerabilidade intrínseca e participação de fatores ambientais –, estratégias multimodais são consideradas em diferentes combinações, com o objetivo de reduzir os episódios da doença, bem como melhorar sintomas e a qualidade de vida a longo prazo do paciente. Nesse contexto, existem diferentes intervenções farmacológicas e psicossociais efetivas disponíveis (CHIEN & YIP, 2013).

Nas últimas cinco décadas, a maior parte dos tratamentos para esquizofrenia se manteve suportado no uso de antipsicóticos e/ou outros psicotrópicos. Apesar de efetivos, esses fármacos ainda apresentam muitos eventos adversos, sendo essa uma das principais razões para descontinuação ou falha do tratamento (WALTER & REY, 1999; RATHABONE *et al.*, 2013). Assim, o emprego de terapias alternativas e complementares como a fitoterapia tem sido destacada como uma estratégia viável para assistência do tratamento de patologias severas (BABIC & BABIC, 2009).

Nos países desenvolvidos, os principais fatores que contribuem para o uso potencial de plantas medicinais estão relacionados à uma abordagem holística dos problemas de saúde aliada a uma maior segurança e tolerabilidade (presença de poucos eventos adversos). Já nos países em desenvolvimento, além dos fatores supracitados, tem-se também o uso influenciado pelo contexto cultural e a maior acessibilidade às plantas (HAQ, 2004; GURIB-FAKIM, 2006).

Portanto, este artigo tem como objetivo destacar o que foi exposto e avaliar as evidências existentes sobre o uso adjuvante de algumas plantas medicinais importantes no campo da psiquiatria, tais como *Gingko biloba*, Ginseng, Erva de São João e Valeriana.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Esquizofrenia e intervenções disponíveis

A presença da esquizofrenia é constatada a partir de perfis de sinais e sintomas no paciente. Ou seja, o diagnóstico se baseia majoritariamente na descrição de experiências autorrelatadas do indivíduo e avaliação do seu comportamento por familiares, amigos e cuidadores, e na avaliação clínica e psiquiátrica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; TANDON *et al.*, 2013). A quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais (DSM-V) é possivelmente a principal fonte utilizada para diagnosticar psicoses. Nesse manual, esquizofrenia é definida como uma síndrome de longa duração caracterizada por uma alteração psíquica marcante (>70%) e anormalidades e deterioração progressivas nos níveis cognitivo, psicossocial, vocacional e comportamental (FALKAI *et al.*, 2006; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Na esquizofrenia, os sintomas podem ser classificados em positivos (presentes majoritariamente na fase aguda da doença, dita surto psicótico) e negativos (manifestam-se na fase crônica da doença). Os sintomas positivos incluem delírios, alucinações, distúrbios de pensamento e discurso, comportamentos anormais (catatônico, estereotipado e/ou agressividade), enquanto que os sintomas negativos se referem à anedonia, alogia, avolição, retraimento dos contatos sociais e monotonia afetiva. Além desses sintomas, o paciente pode apresentar comprometimento a nível cognitivo com manifestações de ansiedade e depressão, além de déficit de memória, convulsões e distúrbios do sono (NUDMAMUD-THANOI, 2005; MCKENNA *et al.*, 2011; BHATI, 2013).

Nesse contexto, o tratamento da esquizofrenia tem evoluído ao longo do último século, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de fármacos antipsicóticos. Também denominados neurolépticos, estes medicamentos são utilizados para tratar a esquizofrenia e desordens relacionadas e atuam sobre os níveis de neurotransmissores cerebrais, sendo assim, eficazes em suprimir os sintomas psicóticos e manter estáveis os pacientes (MIYAMOTO *et al.*, 2005; BARNES *et al.*, 2011). Além disso, as combinações de classes de fármacos como antipsicóticos com estabilizadores de humor ou antidepressivos são comuns para tratar o transtorno psicótico (SARRIS *et al.*, 2010).

No entanto, na área de saúde mental, mesmo com o sucesso crescente na medicina e com todas as ferramentas e tecnologias para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, há um aumento gradativo nos distúrbios mentais na população (LIU & WANG, 2008; SARRIS *et al.*, 2010). Ou seja, embora eficazes, esses fármacos e combinações medicamentosas ainda causam muitos eventos adversos (a nível locomotor e endócrino incluindo eventos extrapiramidais, parkinsonismo, ganho de peso, sedação, aumento dos níveis de prolactina e prolongamento do intervalo QTc cardíaco) ou ainda apresentam falhas no tratamento de alguns pacientes. Assim, intervenções em saúde mais seguras e toleráveis são necessárias (RATHBONE *et al.*, 2013; LEUCHT *et al.*, 2013).

Desse modo, nas últimas décadas, tem havido crescente interesse na compreensão e aplicação de métodos e estratégias complementares à medicina tradicional alopática para o tratamento de alguns sintomas de transtornos psiquiátricos (ZHANG *et al.*, 2012; BRONDINO *et al.*, 2013).

2.2 Medicina complementar e alternativa

Estratégias adjuvantes em medicina e terapias alternativas (também referidas como “medicina complementar e alternativa” – MCA) já têm sido utilizadas para tratar alguns sintomas e reduzir eventos adversos em casos de desordens psiquiátricas (SARRIS *et al.*, 2010). MCA foi definida pela primeira vez em 1997 como “aquelas [práticas] que não fazem parte, corriqueiramente, do sistema médico dominante (convencional)” para a gestão da saúde e da doença (CHEZ & JONAS, 1997). A fitoterapia e uso de plantas medicinais se enquadra nessa classificação.

Estudos recentes confirmaram que diferentes tratamentos complementares (incluindo o uso de medicamentos à base de plantas, suplementos alimentares, preparações de vitaminas e outras substâncias orgânicas e inorgânicas como ômega - 3) são utilizados por cerca de 54% dos pacientes com transtornos psiquiátricos (LAFRANCE *et al.*, 2000; WERNEKE *et al.*, 2006).

2.3 Uso popular de plantas e fitoterapia

O uso de recursos naturais para fins terapêuticos é tão antigo quanto os primeiros relatos da humanidade. Produtos vegetais – como partes de alimentos ou partes botânicas e pós – têm sido empregados com sucesso para curar e prevenir doenças. Registros escritos sobre plantas medicinais datam de pelo menos 5000 anos atrás pelos sumérios e os dados arqueológicos sugerem um uso ainda mais precoce de vegetais pela medicina (LAKE, 2000; RASKIN *et al.*, 2002; SCHMIDT *et al.*, 2008). A Medicina Tradicional Chinesa também tem por costume cultural, há mais de 2000 anos,

o uso de plantas para tratar, por exemplo, doenças mentais como a esquizofrenia (ZHANG *et al.*, 2012).

Estima-se que estejam documentadas, em termos mundiais, mais de 85.000 espécies de plantas para uso medicinal (BALUNAS & KINGHORN, 2005). A OMS calcula que cerca de 80% da população já passou por alguma experiência terapêutica com plantas medicinais (WHO, 1986; WHO, 1993; DUBEY *et al.*, 2004).

Assim, a fitoterapia ou terapia pelas plantas pode ser definida como uma das mais antigas práticas terapêuticas da humanidade que reúne conhecimentos a nível popular e cultural (etnobotânica) e experiência científica (etnofarmacologia). São utilizadas plantas medicinais ou bioativas, ocidentais e/ou orientais, in natura ou secas, plantadas de forma tradicional, orgânica e/ou biodinâmica, apresentadas como drogas vegetais ou drogas derivadas vegetais, nas suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas e preparadas de acordo com experiências populares tradicionais ou métodos modernos científicos (AGUILAR, 2001; HALBERSTEIN, 2005; SEEBALUCK & MAHOMOODALLY, 2013).

2.4 Plantas e psicoses

Como mencionado, in diversas áreas, incluindo na psiquiatria, houve um aumento no interesse no uso de plantas medicinais como adjuvante no tratamento de desordens patológicas (GARCÍA-GARCÍA 2008). Esses dados são sustentados pelo próprio consumo cultural (uso popular) e pela carência em terapias mais seguras e toleráveis pelos pacientes.

Outros dados recentes demonstram o emprego, tanto na medicina oriental como na ocidental, de alguns vegetais com atividades promissoras contra a depressão, desordens do sono, demência e déficit de memória e que são empregados popularmente. Exemplos que se destacam nesse âmbito e são extensivos a outras plantas, incluem a Erva de São João, Valeriana, Ginkgo e Ginseng (GURIB-FAKIM, 2006; MCKENNA *et al.*, 2011).

Portanto, é importante reunir informações com boa força científica sobre essas plantas com a finalidade de auxiliar na tomada em decisão em saúde e promover alternativas para os pacientes esquizofrênicos. Desse modo, estão descritas abaixo características das principais plantas indicadas – seja pelo uso popular ou científico – para tratamento de sintomas em saúde mental.

3. PLANTAS

3.1 Ginkgo biloba

Representante da família Ginkgoacea, o chamado Ginkgo - *Ginkgo biloba* L. (*Syn.: Salisburia adiantifolia*, *Salisburia biloba Hoffmag*), é uma planta antiga,

frequentemente referida como “fóssil vivo” e cuja árvore pode viver mais de 1.000 anos e alcançar até 40 metros de altura (SINGH *et al.*, 2008). Originalmente nativa da China, o Ginkgo é cultivado no mundo inteiro, sendo os extratos de suas folhas utilizados, popularmente, para o tratamento de distúrbios circulatórios, asma, vertigem e problemas cognitivos (KLEIJEN & KNIPSCHILD, 1992; BRONDINO, 2013).

Com o extrato das folhas do Ginkgo, é possível produzir um dos medicamentos fitoterápicos mais consumido mundialmente, sendo ele o fármaco mais prescrito em países como Alemanha e França e também um dos mais dispensados (como medicamento isento de prescrição) nos Estados Unidos (DIAMOND *et al.*, 2000; LAKE, 2000; BRONDINO *et al.*, 2013). O extrato de *Ginkgo biloba* (denominado EGb 761) foi desenvolvido por uma companhia farmacêutica alemã em 1964 e desde então, centenas de estudos buscam verificar os efeitos dessa planta em modelos animais e em humanos (DIAMOND *et al.*, 2000). As principais indicações para uso do fitoterápico estão relacionadas ao tratamento de doenças vasculares periféricas, insuficiências cerebrais (falta de concentração, problemas de memória, confusão mental, depressão, ansiedade), cefaléia e fadiga (KLEIJEN & KNIPSCHILD, 1992).

Os efeitos do Ginkgo podem ser relacionados a um componente ativo ou uma combinação desses agentes presentes nos extratos da planta. As substâncias ativas descritas incluem, além de terpenóides e protoantocianidinas, glicosídeos flavônicos (como quercetina e catequina), os quais são antioxidantes capazes de melhorar a circulação sanguínea e auxiliar, indiretamente, na proteção neuronal (LAKE, 2000; BRONDINO *et al.*, 2013).

Em termos farmacológicos, com base em estudos animais, diversos mecanismos foram propostos para explicar os efeitos do Ginkgo, relacionados à sua neuroproteção e aumento de propriedades cognitivas. O extrato das folhas dessa planta pode inibir o fator de ativação plaquetário e aumentar a produção de óxido nítrico (NO) nos vasos, com efeito subsequente no fluxo sanguíneo periférico e cerebral. Ademais, sugere-se que haja uma modulação do sistema de neurotransmissores com inibição da monoaminaoxidase A (MAO-A) e captação de dopamina (DA) e serotonina (5-HT). O Ginkgo auxilia ainda na eliminação de radicais livres e apresenta propriedades neuroprotetoras e antiapoptóticas e contra hipóxia (DIAMOND *et al.*, 2000; SINGH *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2011).

Evidências clínicas sobre os efeitos do Ginkgo em doenças vasculares e insuficiência cerebral como demências – especialmente na Doença de Alzheimer – tem sido frequentemente reportadas. No entanto, há um interesse crescente em elucidar as atividades dessa planta em outras distúrbios mentais, particularmente para psicoses, como a esquizofrenia (ZHANG *et al.*, 2011).

Uma recente revisão sistemática com meta-análise de três ensaios clínicos randomizados reportou uma redução significativa dos sintomas positivos de pacientes

esquizofrênicos em uso de *Ginkgo biloba*, além de uma melhora das funções cognitivas globais e atividades diárias (BRONDINO *et al.*, 2013).

Dentre esses estudos, um deles (publicado em 2001) se destaca. O mesmo foi conduzido com pacientes diagnosticados com esquizofrenia crônica (refratária) (n=112) os quais receberam, durante 12 semanas, o extrato de Ginkgo (EGb-761) na dose de 360 mg/dia associado a um antipsicótico convencional (haloperidol 0,25 mg/dia/peso). Os resultados de eficácia sugerem que o extrato pode apresentar um efeito antioxidante incremental que auxilia a elevar a eficiência do haloperidol, principalmente sobre os sintomas positivos da esquizofrenia (ZHANG *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2002).

Outros estudos, publicados em 2011 (n=79) e 2012 (n=931) demonstram que o *Ginkgo biloba* aparenta ser efetivo em tratamentos para redução de eventos adversos causados por antipsicóticos (como discinesias tardias) em pacientes com esquizofrenia (ZHANG *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2002; RANA *et al.*, 2013).

Assim, esses dados suportam o uso popular dessa planta e sugerem que uma terapia adjuvante a base de Ginkgo pode tratar os principais sintomas positivos da esquizofrenia, auxiliando ainda a reduzir eventos adversos. Além disso, não há relatos de interações entre Ginkgo e fármacos antipsicóticos ou psicotrópicos. Possíveis eventos adversos dessa planta são leves e similares àqueles encontrados na maioria das drogas (náuseas, irritação gástrica, diarreia, tontura e reações alérgicas). Em termos gerais, a planta é segura e bem tolerada e seu uso é justificado pelas questões supracitadas (LAKE, 2000; SINGH *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2012).

3.2 Ginseng

As raízes secas de algumas espécies do gênero *Panax* (família Araliaceae) são usualmente designadas como Ginseng. Essa planta, cuja espécie mais utilizada é o *Panax ginseng* (originário da China e Coréia), é considerada uma panacéia e tem sido empregada há mais de 2000 anos para promoção da longevidade. Outros membros do gênero incluem *Panax quinquefolius* (americano), *Panax notoginseng* e *Panax japônicas*. Em geral, as raízes de Ginseng são colhidas quando a planta tem de 3-6 anos de idade e são submetidas à secagem ao ar (Ginseng branco) ou são cozidas (Ginseng vermelho). Após essas duas formas de tratamento, as raízes diferem quanto ao teor de substâncias ativas e esta pode ser a razão pela qual os produtos derivados do Ginseng apresentam diferentes efeitos (KENNEDY & SCHOLEY, 2003; KIM *et al.*, 2013).

Essa planta tem sido utilizada na Ásia para melhorar a vitalidade, o estado de vigília, a respiração, a atenção, a memória, a função imune e a angina e se tornou, recentemente, um dos suplementos vegetais mais popular no ocidente (CHEN & HUI, 2012).

Hoje, o Ginseng ocupa uma posição de destaque na lista de plantas mais consumidas a nível mundial, sendo considerada, ainda, como uma planta adaptogênica, ou seja, seu consumo regular é capaz de aumentar a resistência a riscos biológicos, químicos e estresse físico, melhorando a capacidade de trabalho físico e mental (LAKE, 2000; RADAD *et al.*, 2006).

Os efeitos principais do Ginseng são atribuídos à presença de glicosídeos triterpenóides ou saponinas, também conhecidos como ginsenosídeos. O extrato padronizado de Ginseng que é mais utilizado (tanto comercialmente como para fins de pesquisa) é o G115 (Pharmaton, Suíça), e contém 4% de ginsenosídeos. A dose diária usual recomendada é de 0,5 a 2,0 g de raiz seca (ATTELE *et al.*, 1999; LAFRANCE *et al.*, 2000; KENNEDY & SCHOLEY, 2003).

Em termos farmacológicos, os efeitos dos componentes ativos da planta se dão em nível de sistema nervoso central (SNC), incluindo aumento da sobrevivência celular, redução do crescimento de neurites e proteção neuronal contra estresse *in vitro* e *in vivo* (RADAD *et al.*, 2006). Além disso, componentes do Ginseng tem sido descritos como antineoplásicos e com atividade antioxidante sobre sistema cardiovascular, endócrino e imune (CHEN & HUI, 2012; KIM *et al.*, 2013).

Estudos recentes sobre extratos do Ginseng vermelho demonstraram que dois tipos de ginsenosídeos são capazes de promover proteção contra a neurotoxicidade induzida por glutamato em ratos. Esses resultados sugerem que o Ginseng pode modular a organização neurocomportamental e estrutural do sistema nervoso (KIM *et al.*, 2013).

No contexto da esquizofrenia, disfunções cognitivas e déficit de memória são uma das principais categorias de sintomas que estão relacionadas, a princípio, a anormalidades na transmissão colinérgica. Assim, como as opções de terapia para disfunção cognitiva são limitadas, acredita-se no emprego de uma terapia com ginsenosídeos, os quais apresentam efeitos benéficos sobre o sistema de neurotransmissão, facilitando a liberação de acetilcolina e aumento da captação de colina no hipocampo (LAFRANCE *et al.*, 2000; CHEN & HUI, 2012; CHATTERJEE *et al.*, 2012).

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, 64 pacientes esquizofrênicos receberam doses do extrato de Ginseng (HT 100) e foram avaliados em relação à memória e presença de sintomas extrapiramidais (eventos adversos). Como principais resultados, foi sugerido que o extrato melhorou significativamente a memória visual e função cerebral dos indivíduos com esquizofrenia e reduziu efetivamente os eventos extrapiramidais em um tratamento de quatro semanas (CHEN & HUI, 2012).

Ademais, um estudo publicado em 2012 também concluiu que o Ginseng pode ser benéfico para pacientes esquizofrênicos e em doenças que afetam o SNC e o humor.

Esse ensaio investigou as propriedades neuroativas e potencial antipsicótico do extrato de *Panax quinquefolius* em disfunções induzidas por cetamina em camundongos. Os resultados sugerem que o Ginseng possui propriedades antipsicóticas que podem ser particularmente benéficas contra os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. Os efeitos se devem, provavelmente, às propriedades de adaptação da planta sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à atividade ansiolítica e antidepressiva e também à uma normalização dos níveis de dopamina e redução da atividade da acetilcolinesterase (CHATTERJEE et al., 2012).

Em termos de eventos adversos, o Ginseng é, em geral, seguro e bem tolerado, podendo ocasionar efeitos leves como cefaleia, tontura, reações gástricas e alérgicas (ATTELE et al., 1999; RADAD et al., 2006). Ou seja, em resumo, dada a grande variedade de efeitos biológicos benéficos sobre desempenho cognitivo e segurança no uso do Ginseng, é de se esperar que essa planta seja considerada adaptogênica e utilizada popularmente. Os resultados fornecem ainda uma base sólida para uma investigação mais aprofundada sobre a terapia adjuvante do Ginseng na esquizofrenia.

3.3 Noz de Areca

Hipóteses atuais sobre os mecanismos neuroquímicos – envolvendo neurotransmissores – na esquizofrenia vieram de modelos fisiopatológicos baseados na análise dos efeitos de drogas antipsicóticas e substâncias psicotrópicas sobre o SNC. A principal teoria neuroquímica se refere às disfunções no sistema da dopamina. No entanto, a evidência farmacológica mostra que os sistemas dopaminérgico e muscarínico modulam um ao outro, mutuamente. Assim, os receptores muscarínicos tem sido alvo terapêutico para o tratamento da esquizofrenia com base em evidências de que antagonistas desses receptores são capazes de produzir uma psicose em seres humanos com sintomas semelhantes aos comportamentos positivos e negativos associados à patologia (WANG et al., 1997; SULLIVAN, 2000).

Outro destaque importante é dado ao desempenho de monoaminas oxidases (MAO-A e MAO-B) que são enzimas mitocondriais responsáveis pela degradação de aminas biogênicas e xenobióticos. Inibidores da MAO são usualmente substâncias de escolha para o tratamento da depressão associada à ansiedade, agitação e fobias (DAR et al., 1997). Como os fármacos antidepressivos tricíclicos (clássicos), muitas plantas, incluindo a Noz de Areca (*Areca catechu*) apresentam potencial de inibir a MAO (ZHANG, 2004).

A Noz de Areca é a semente seca da palmeira *Areca catechu*, sendo considerada uma das substâncias mais amplamente utilizada no mundo, particularmente na Ásia (Índia, Indonésia, Malásia e Tailândia). Essa noz tem sido empregada para fins mastigatórios, sendo mastigada por milhões de pessoas e

difundida tanto quanto a nicotina, álcool e cafeína. Estima-se que pelo menos 10% da população mundial mastigue a noz para obtenção de efeitos psicoestimulatórios, digestivos e pelas propriedades cardiotônicas (DAR *et al.*, 1997; CHANDRA *et al.*, 2003; LIU & WANG, 2008; BALES *et al.*, 2009).

Os primeiros efeitos após a mastigação da Noz de Areca ocorrem dentro de dois minutos e os efeitos máximos são observados entre quatro e seis minutos, sugerindo que a absorção inicia-se na mucosa oral. Os efeitos em curto prazo incluem taquicardia, rubor, calor, ativação colinérgica, aumento do estado de alerta e da capacidade de trabalho, euforia e sensação de bem estar (CHANDRA *et al.*, 2003). Popularmente, além da função mastigatória, múltiplas propriedades terapêuticas dessa planta são reportadas, como por exemplo: uso como afrodisíaco, antiparasitário, antihipertensivo, hipoglicemiante e antidepressivo (DAR *et al.*, 1997; BALES *et al.*, 2009; BHANDARE *et al.*, 2010).

Farmacologicamente, a Noz de Areca acumula polifenóis, alguns relativamente simples como alcalóides (derivados de piridina) e outros mais complexos como saponinas esteroidais (GURIB-FAKIM, 2006). Tem sido demonstrado que essa noz contém quatro alcalóides principais: arecolina, arecaidina, guvacolina e guvacina (WANG *et al.*, 1997; ZHANG, 2004). A arecolina, uma amina terciária parassimpatomimética, é um agonista muscarínico parcial que age nos receptores nicotínico e muscarínico e, possivelmente, ocasiona efeitos benéficos sobre os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia por meio de ação similar à de antipsicóticos (BALES *et al.*, 2009; SULLIVAN, 2000).

Um estudo transversal realizado na Micronésia (n=70) verificou que pacientes esquizofrênicos que mascararam Noz de Areca apresentaram valores mais baixos na escala de avaliação global de sintomas positivos e negativos da doença (PANSS) em relação aos indivíduos controle (SULLIVAN, 2000). Outro ensaio (SULLIVAN *et al.*, 2007) replicou os resultados em uma população masculina de pacientes esquizofrênicos (n=65) durante um ano e também concluiu que os indivíduos que mascararam a noz apresentaram menos sintomas positivos.

No entanto, recentemente, outros pesquisadores também analisaram a associação entre o consumo de Noz de Areca e a prevalência dos sintomas na esquizofrenia e obtiveram resultados divergentes. Sessenta pacientes foram avaliados com relação à escala de PANSS e a escala de Avaliação da Adaptação Social para verificar os sintomas da doença e comportamento social dos pacientes e não foram encontrados resultados significativamente diferentes entre os usuários da noz e o grupo controle (BALES *et al.*, 2009).

Além disso, tem sido reportado que a ação de mascar a Noz de Areca representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de diversas desordens, sendo associado à morbidade e mortalidade. A mastigação frequente da

noz está relacionada a cânceres oral e esofágico e carcinomas hepatocelular, cirrose, obesidade e desenvolvimento de diabetes, hipertensão, dislipidemias e síndrome metabólica (KURUPPUARACHCHI & WILLIAMS, 2003; BALES *et al.*, 2009). Ou seja, o uso da Areca para fins terapêuticos deve ser feito com parcimônia e supervisão de profissionais de saúde.

Assim, como descrito acima, o tratamento da esquizofrenia a partir de agentes muscarínicos pode ser uma alternativa terapêutica para os sintomas positivos e negativos da doença. No entanto, apesar do uso popular estar bem estabelecido, mais estudos são necessários, em termos de eficácia e principalmente segurança para justificar o uso da Noz de Areca como adjuvante para o manejo de psicoses e outras patologias.

3.4 Erva de São João

A Erva de São João (*Hypericum perforatum*) é uma planta cuja flor amarela é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de algumas patologias. Ela contém um número elevado de componentes ativos como flavonóides (rutina, quercitina, biapigenina), hiperforina e hipericina que exibem perfil de atividade antidepressiva, bactericida, antiviral, anti-inflamatória, e antioxidante (LAFRANCE *et al.*, 2000; WERNEKE *et al.*, 2006).

Ainda, em alguns estudos, os extratos das flores de *Hypericum perforatum* demonstraram efeitos psicotrópicos, sendo que essa planta já foi utilizada para o tratamento de distúrbios mentais, incluindo problemas de depressão leve e moderada, ansiedade, transtornos cognitivos e problemas de sono (LAKE, 2000; DI CARLO *et al.*, 2001; BILIA *et al.*, 2002).

Sabe-se que quantidades significativas de hiperforina e hipericina podem inibir a MAO e aumentar a liberação de neurotransmissores (dopamina, glutamato, noradrenalina, serotonina e GABA) os quais modulam sinais entre células cerebrais e desempenham papel importante na funcionalidade do SNC. Como resultados finais, o uso dessa planta pode induzir uma sensação de bem-estar a qual pode auxiliar em casos de alterações de humor, problemas cognitivos, fadiga e depressão (DI CARLO *et al.*, 2001; MÜLLER, 2003).

A Erva de São João se mostrou mais efetiva do que o placebo e equivalente à antidepressivos tricíclicos no manejo a curto prazo de depressão (leve a moderada) em estudos publicados entre 2002 e 2003 (BILIA *et al.*, 2002; HAMMERNESSE *et al.*, 2003). Ademais, um ensaio clínico randomizado (n=135) comparou a eficácia do extrato de *Hypericum perforatum* (LI 160) versus a imipramina. Nesse ensaio, a Erva de São João foi claramente superior ao antidepressivo em termos de eficácia e principalmente segurança e tolerabilidade (poucos eventos adversos) (VORBACH *et al.*, 1994). Outro

estudo investigou a eficácia do extrato WS5570 de *Hypericum* comparando-a com a paroxetina em pacientes com depressão moderada a severa e foi observado que o extrato foi tão efetivo quanto o antidepressivo e bem tolerado pelos pacientes (SZEGEDI *et al.*, 2005).

Os eventos adversos e interações medicamentosas (possivelmente com anticoagulantes, imunossupressores, inibidores da transcriptase reversa e certos agentes antineoplásicos) dessa planta são poucos e raros, sendo facilmente evitados com supervisão médica do tratamento. No entanto, como os antidepressivos, a Erva de São João pode induzir mania e hipomania, devendo seu uso ser avaliado para cada paciente (LAL & ISKANDAR, 2000; BILIA *et al.*, 2002; SCHULZ, 2006).

Com relação à esquizofrenia, como já foi mencionado, é muito comum que pacientes apresentem depressão e distúrbios cognitivos e motoras. Nesse contexto, além dos estudos supracitados, Khalifa (2005) e Murck *et al.* (2006) sugerem que o *Hypericum* é efetivo para tratar déficits de cognição especialmente na esquizofrenia.

Logo, apesar de apresentar alguns eventos adversos e possíveis interações com outros medicamentos, a Erva de São João possui atividade farmacológica e eficácia terapêutica bem estabelecidas para o tratamento de transtornos do SNC.

3.5 Valeriana

A Valeriana (*Valeriana officinalis*, *Valeriana edulis*), descrita por Galeno e Dioscórides, mantém sua importância ao longo dos séculos como planta terapêutica (WERNEKE *et al.*, 2006). Ela cresce em toda a América do Norte, Europa e Ásia e suas raízes são usadas pelas propriedades sedativa e hipnótica. Outras indicações propostas incluem para manejo da ansiedade e epilepsia, bem como para esquizofrenia. Além disso, as evidências de estudos em animais sugerem possível efeito antidepressivo (TROMPETTER *et al.*, 2013; NEAMATI *et al.*, 2014).

Essa planta contém diversas substâncias ativas incluindo sesquiterpenos (ácido valerênico e ácido acetoxivalerênico) e valeprotriatos, mas suas propriedades farmacológicas ainda não estão bem elucidadas. Possivelmente os efeitos são atribuídos à ligação dos componentes ativos ao receptor GABA de benzodiazepínicos (LAKE, 2000; LAFRANCE *et al.*, 2000; WERNEKE *et al.*, 2006).

Extratos das raízes de Valeriana, usualmente combinadas com outras plantas medicinais, são uma das fitoterapias mais prescritas na Europa como substituto dos benzodiazepínicos para o tratamento de insônia e ansiedade (SCHNABEL *et al.*, 2014). Além disso, tem sido demonstrado que esta planta é eficaz na diminuição de estados de ansiedade (leve a moderados) e pode ser um coadjuvante útil para auxiliar na retirada de benzodiazepínicos - drogas essas amplamente utilizadas em combinação com os antipsicóticos para o tratamento de sintomas da esquizofrenia e que

apresentam muitos eventos adversos.

Sabe-se ainda que os pacientes que fazem uso de Valeriana não desenvolvem tolerância ou dependência com o uso crônico (diferente de outros tratamentos medicamentosos) e seu emprego tem se provado seguro em mulheres grávidas ou no período da lactação (LAKE, 2000; WERNEKE *et al.*, 2006).

Embora não haja muitos estudos que foquem no tratamento da esquizofrenia com Valeriana, estes resultados acima apoiam a crença tradicional sobre os efeitos benéficos desta planta medicinal no sistema nervoso, provando que pode representar um adjuvante seguro para o tratamento da doença mental.

3.6 Outras plantas medicinais

O emprego de plantas medicinais para o tratamento de patologias mentais é extremamente vasto e está intimamente relacionado com uso tradicional e popular. Como exemplos adicionais aos já mencionados, temos a planta popularmente conhecida como Green Coffee que parece promissora em tratar certos sintomas da esquizofrenia – como alterações de humor – e serve ainda para controle de peso (RAMALAKSHMI *et al.*, 2007; BAKURADZE *et al.*, 2011; VINSON & BURNHAM, 2012).

Outro exemplo refere-se à utilização de isoflavona para pacientes do sexo feminino que estão na pós-menopausa. Tem sido relatado um controle efetivo dos sintomas do climatério, sem a necessidade de substituição hormonal, aliado ainda a efeitos benéficos sobre o SNC, principalmente sobre os domínios de aprendizagem e memória. Por isso, essa planta pode ser empregada em pacientes femininas com esquizofrenia como uma terapia complementar (SANTOS-GALDURÓZ *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2012).

Tem-se, ainda, a Passiflora (maracujá), planta popularmente conhecida para o tratamento da ansiedade e que recentemente foi descrita em alguns estudos como eficaz para o manejo da insônia e depressão, sintomas estes que podem estar presentes em pacientes esquizofrênicos (DHAWAN *et al.*, 2001; SARRIS *et al.*, 2011; MIRODDI *et al.*, 2013).

Destaca-se também, para o tratamento da esquizofrenia, o uso de outras espécies de plantas como a Kava-Kava (*Piper methysticum*), Centella (*Centella asiática*), *Chamomilla*, *Withania somnifera*. Kava é um estimulante leve e eficaz no tratamento em curto prazo da ansiedade e apresenta também efeitos ansiolítico, analgésico e anticonvulsivante (ATTELE *et al.*, 1999; GURIB-FAKIM, 2006; GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2008). Já a Centella é tradicionalmente utilizada para promover a longevidade, sendo efetiva também para melhoria do domínio cognitivo e podendo ser adjuvante no tratamento de transtornos mentais. Os demais usos clínicos dessa planta são para o tratamento da insuficiência venosa, ansiedade, hipertensão, cicatrização de

feridas e úlcera péptica (TIWARI et al., 2008; RADHAKRISHNAN & ANDRADE, 2010; DIVAKAR, 2013).

Ou seja, há muitas opções disponíveis de plantas medicinais com propriedades suficientes para auxiliar no tratamento de diversas patologias – sendo que algumas delas necessitam de mais estudos para avaliação da segurança e eficácia e revisões da literatura podem contribuir para a reunião dessas informações.

4. CONCLUSÕES

Os recursos naturais têm sido amplamente utilizados para emprego terapêutico desde o início da história da humanidade e atualmente, com o advento de terapias complementares, esses recursos são ainda mais explorados. MCA são uma variada gama de tratamentos relacionados à saúde – no qual se inclui a o uso de plantas medicinais – e que geralmente não fazem parte da assistência médica básica. No entanto, evidências crescentes mostram que as terapias complementares, quer isoladamente, ou mesmo em combinação com outras terapias – atuando como adjuvante – são realmente eficazes no tratamento de diversas patologias. Logo, de modo geral, a MCA pode ser exercida lado a lado às abordagens tradicionais e representa uma ferramenta benéfica para pacientes com transtorno mental.

Na Europa, especialmente na Alemanha, três plantas medicinais (Valeriana, Ginkgo e Erva de São João) são listadas como as mais recomendadas e prescritas para o tratamento de sintomas neuropsiquiátricos, como aqueles manifestados na esquizofrenia (LAGO, 2000; BRONDINO et al., 2013). Por ser uma patologia prevalente e crônica, a esquizofrenia acarreta grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente e gera gastos para o mesmo e para o sistema de saúde do país (LINDNER et al., 2009).

Ao longo dos últimos anos, o uso de plantas medicinais e emprego da fitoterapia tem ganhado destaque para o tratamento de muitas doenças, apresentando como vantagens custos inferiores daqueles da medicina tradicional – uma vez que em psiquiatria os gastos com tratamento são elevados – e maior adesão por parte dos pacientes, sustentada em parte pelo uso popular dessas plantas e pela baixa incidência de eventos adversos (EISENBERG *et al.*, 1993; KLEIN *et al.*, 2010; ITALIA *et al.*, 2012).

Ademais, como foi mostrado anteriormente, existem potenciais plantas medicinais incluindo o Ginkgo, Ginseng e Erva de São João, capazes de modular sintomas cognitivos da esquizofrenia e transtornos de humor. Já a Valeriana apresenta propriedades similares a de antidepressivos em reduzir a ansiedade, assim como Kava-kava e Passiflora. É importante destacar ainda que nenhuma planta medicinal ou fitoterápico é isento de eventos adversos, mas os mesmos são, em geral, raros e de baixa severidade, podendo ser minimizados com acompanhamento terapêutico

apropriado. Deve-se ser cauteloso, no entanto, no emprego exacerbado de Noz de Areca devido aos fatores de risco de morbidades e mortalidade associadas ao hábito de mastigação da noz.

De maneira geral, todas essas plantas tem a capacidade, quando usadas em combinação, de aumentar a eficácia de antipsicóticos e minimizar os sintomas da esquizofrenia. Além disso, a fitoterapia pode ser utilizada no lugar de alguns fármacos alopáticos, como estabilizadores de humor, antidepressivos e benzodiazepínicos, para tratar os sintomas da esquizofrenia em sinergia com os antipsicóticos habituais e com a vantagem de apresentar menos eventos adversos, menor potencial de dependência e eficácia complementar, podendo servir ainda de estímulo para hábitos de vida saudáveis.

O uso de plantas medicinais pode proporcionar uma sensação de equilíbrio e bem estar, além de promover a qualidade de vida do paciente e contribuir positivamente para a saúde mental, representando uma alternativa viável e sustentável para o manejo complementar dos sintomas da esquizofrenia.

5. REFERÊNCIAS

AGUILAR, G. Access to genetic resources and protection of traditional knowledge in the territories of indigenous peoples. **Environmental Science & Policy**, v. 4, 241–256, 2001.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DIAGNOSTIC AND STATISTICAL. Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ATTELE, A. S. et al. Ginseng Pharmacology: Multiple Constituents and Multiple Actions. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, p. 1685–1693, 1999.

BABIĆ, D.; BABIĆ, R. Complementary and Alternative Medicine in the Treatment of Schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, v. 21, n. 3, p. 376–381, 2009.

BALES, A. et al. Associations between betel nut (*Areca catechu*) and symptoms of schizophrenia among patients in Nepal: A longitudinal study. **Psychiatry Research**, v. 169, p. 203–211, 2009.

BAKURADZE, T. et al. Antioxidant-rich coffee reduces DNA damage, elevates glutathione status and contributes to weight control: results from an intervention study. **Mol Nutr Food Res**, v. 55, p. 793-797, 2011.

BALUNAS, M. J. KINGHORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, v. 78, p. 431–441, 2005.

BHANDARE, A. M. et al. Potential analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activities of hydroalcoholic extract of *Areca catechu* L. nut. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 3412–3417, 2010.

BHATI, M. T. Defining Psychosis: The Evolution of DSM-5 Schizophrenia Spectrum Disorders. **Current Psychiatry Reports**, v. 15, n. 409, p. 1-7, 2013.

BILIA et al. St. John's wort and depression Efficacy, safety and tolerability-an update. **Life Sciences**, v. 70, p. 3077–3096, 2002.

BRONDINO, N. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of *Ginkgo biloba* in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1-11, 2013.

CHANDRA, P. S. et al. Prevalence and correlates of areca nut use among psychiatric patients in India. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 69, p 311-316, 2003.

CHATTERJEE, M. et al. Evaluation of the Antipsychotic Potential of *Panax quinquefolium* in Ketamine Induced Experimental Psychosis Model in Mice. **Neurochem Res**, v. 37, p. 759–770, 2012.

CHEN, E. Y. H.; HUI, C. L. M. HT1001, A Proprietary North American Ginseng Extract, Improves Working Memory in Schizophrenia: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. **Phytotherapy Research**, v. 26, p. 1166-1172, 2012.

CHEZ, R. A.; JONAS, W. B. The challenge of complementary and alternative medicine. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 177, n. 5, p. 1156-1161, 1997.

CHIEN, W. T.; TIP, A. LK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v, 9, p. 1311-1332, 2013.

DAR, A. et al. Anti-depressant activities of *Areca catechu* fruit extract. **Phytomedicine**, v.4, n.1 p. 41-45, 1997.

DHAWAN, K. et al. Anti-anxiety studies of extract of *Passiflora incarnate* Linneaus.

Journal of Ethnopharmacol, v. 78, p. 165-170, 2001.

DIAMOND, B. J. et al. *Ginkgo biloba* Extract: Mechanisms and Clinical Indications. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, p. 668-678, 2000.

DI CARLO, G. et al. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. **Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 6, p. 292-297, 2001.

DIVAKAR, M. C. Clinical effectiveness of Traditional Medicines. **Hygeia Journal of Drugs and Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2013.

DUBEY, N. K. et al. Global promotion of herbal medicine: India's opportunity. **Current Science**, v. 86, n. 1, p. 37-41, 2004.

EISENBERG, D. M. et al. Unconventional medicine in the United States: Prevalence, Costs, and Patterns of Use. **The New England Journal of Medicine**, v. 28, p. 246-252, 1993.

FELDER, C. C. et al. Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 23, 2000.

GARCÍA-GARCÍA, P. et al. Phytotherapy and psychiatry: Bibliometric study of the scientific literature from the last 20 years. **Phytomedicine**, v. 15, p. 566–576, 2008.

GOH, C.; ANGIUS, M. The Stress-vulnerability Model how does Stress impact on Mental Illness at the Level of the Brain and what are the Consequences? **Psychiatria Danubina**, v. 22, n. 2, p. 198–202, 2010.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 27, p. 1–93, 2006.

HALBERSTEIN, R. A. Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. **Ann Epidemiology**, v. 15, p. 686–699, 2005.

HAMMERNESS, P. et al. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. **Psychosomat**, v. 44, n. 4, p. 271-282, 2003.

HAQ, I. Safety of medicinal plants. **Pakistan Journal Medicine Research**, v. 43, n. 4, 2004.

ITALIA, S. et al. Utilization and costs of conventional and alternative pharmaceuticals in children: results from the German GINIplus and LISAprus birth cohort studies. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 21, n. 10, p. 1102-1111, 2012.

KENNEY, D. O.; SCHOLEY, A. B. Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. **Pharmacol, Biochemistry and Behavior**, v. 75, p. 687-700, 2003.

KHALIFA, A. E. Neural monoaminergic mediation of the effect of St. John's wort extract on prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats. **Journal of Psychopharmacology**, v. 19, n. 5, p. 467-472, 2005.

KLEIJNEN, J.; KNIPSCHILD, P. Ginkgo biloba. **The Lancet**, v. 340, p. 1136-1139, 1992.

KLEIN, T. et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

KIM, P. et al. Effects of Korean red ginseng extracts on neural tube defects and impairment of social interaction induced by prenatal exposure to valproic acid. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 288-296, 2013.

KURUPPUARACHCHI, K. A. L. A.; WILLIAMS, S. S. Betel use and schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 182 p. 455-459, 2003.

LAFRANCE, W. C. et al. The Use of Herbal Alternative Medicines in Neuropsychiatry. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 177-192, 2000.

LAKE, J. Natural Product-derived Treatments of Neuropsychiatric Disorders: Review of Progress and Recommendations. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 1093-1137, 2000.

LAL, S.; ISKANDAR, H. **St. John's wort and schizophrenia**. Department of Psychiatry McGill University Montreal, Que, 2000.

LEUCHT, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 382, p. 951-962, 2013.

LEWIS, D. A.; LEVITT, P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. **Annual Review of Neuroscience**, v. 25, p. 409-432, 2002.

LINDNER, L. M. et al. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 1-7, 2009.

LIN, W. Y. et al. Betel nut chewing is associated with increased risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in Taiwanese men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 1204-1211, 2008.

LIU, Y.; WANG, M. W. Botanical drugs: Challenges and opportunities Contribution to Linnaeus Memorial Symposium 2007. **Life Sciences**, v. 82, p. 445–449, 2008.

MCGRATH, J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC Medicine**, v. 2, n. 13, 2004.

MCKENNA, D. J. et al. Receptor screening technologies in the evaluation of Amazonian ethnomedicines with potential applications to cognitive deficits. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, 475–492, 2011.

MESSIAS, E. et al. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. **Psychiatry Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 323–338, 2007.

MIRODDI, M. et al. Passiflora incarnata L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, p. 791-804, 2013.

MÜLLER, W. E. Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. **Pharmacological Research**, v. 47, p. 101–109, 2003.

MURCK, H. et al. Hypericum Extract Reverses S-Ketamine-Induced Changes in Auditory Evoked Potentials in Humans – Possible Implications for the Treatment of Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 59, p. 440-445, 2006.

NEAMATI, A. et al. The effects of *Valeriana officinalis* L. hydro-alcoholic extract on depression like behavior in ovalbumin sensitized rats. **Journal of Pharm Bioallied Sci.**, v. 6, n. 2, p. 97-103, 2014.

NUDMAMUD-THANOI, S. Neurochemical Abnormalities in Schizophrenia. **Naresuan University Journal**, v. 13, n. 1, p. 61-72, 2005.

RADAD, K. et al. Critical Review Use of Ginseng in Medicine With Emphasis on Neurodegenerative Disorders. **Journal of Pharmacol Sci**, v. 1000, p. 175–86, 2006.

RADHAKRISHNAN, R.; ANDRADE C. The evolution of Indian psychiatric research: an examination of the early decades of the Indian Journal of Psychiatry. **Indian Psychiatry**, v. 52, p. 19–25, 2010.

RAMALAKSHMI K. et al. Physicochemical characteristics of green coffee: comparison of graded and defective beans. **Journal of Food Sci**, v 72, p. 333–7, 2007.

RANA, A. B. et al. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 7, p. 1329–1340, 2013.

RASKIN, I. et al. Plants and human health in the twenty-first century. **Biotechnology**, v. 20, n. 12, p. 522-531, 2002.

RATHBONE, J. et al. Chinese herbal medicine for schizophrenia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 4, 2013.

SANTOS-GALDURÓZ et al. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, p. 1123–1126, 2010.

SARRIS, J. et al. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. **Journal of Psych Research**, v. 44, p. 32–41, 2010.

SARRIS, J. et al. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 21, p. 841–860, 2011.

SCHMIDT, B. et al. A natural history of botanical therapeutics. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 57, n. 1, 2008.

SCHNABEL, K. et al. Use of complementary and alternative medicine by older adults - a cross-sectional survey. **BMC Geriatrics**, v. 14, n. 38, p. 38-47, 2014.

SCHULZ, V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. **Phytomedicine**, v. 13, p. 199–204, 2006.

SEEBALUCK, R.; MAHOMOODALLY, M. F. Current Practices towards the Use of Phytotherapy as Alternative Medicine in the Tropical Island of Mauritius. **Journal of Medical Research and Development**, v. 2, n. 2, p. 35-41, 2013.

SINGH, B. et al. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. **Fitoterapia**, v. 79, p. 401–418, 2008.

SINGH, V. et al. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, p. 257-271, 2010.

SULLIVAN, R. J. et al. Effects of chewing of betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia. **British Journal of Psychiatry**, v. 177, p. 174-178, 2000.

SULLIVAN R. J. et al. The Effects of an Indigenous Muscarinic Drug, Betel Nut (*Areca catechu*), on the Symptoms of Schizophrenia: A Longitudinal Study in Palau, Micronesia. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, p. 670-673, 2007.

SZEGEDI, A. et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. **BMJ online**, p. 1-5, 2005.

TANDON, R. et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, v. 150, n. 1, p. 3-10, 2013.

TIWARI, S. et al. Effect of *Centella Asiatica* on Mild Cognitive Impairment (Mci) and Other Common Age-Related Clinical Problems. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 3, n.4, p. 215 – 220, 2008.

TROMPETTER, I. et al. Herbal triplet in treatment of nervous agitation in children. **Wien Med Wochenschr**, v. 163, p. 52–57, 2013.

VINSON, J., A.; BURNHAM, B. R. Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects. **Diabetes Metab Syndr Obes Target Ther**, v. 5, p. 21-27, 2012.

VORBACH, E. U. et al. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with Imipramine: Randomized double-blind study with 135 outpatients. **Journal of Geriatr Psychiatry Neurol.**, v. 7, n. 1, 1994.

WALTER, G.; REY, J. M. The Relevance of Herbal Treatments for Psychiatric Practice. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 33, p. 482-489, 1999.

WANG, C. K. et al. Contents of Phenolics and Alkaloids in *Areca catechu* Linn. During Maturation. **J. Agric. Food Chem.**, v. 45, p. 1185-1188, 1997.

WERNEKE, U. et al. Complementary medicines in psychiatry. Review of effectiveness and safety. **British Journal Of Psychiatry**, v. 188, p. 109-121, 2006.

WHO. World Health Organization. **Guidelines on the Conservation of Medicinal Plants**. International Union for Conservation of Nature and Natural Resources, Switzerland, 1986.

WHO. World Health Organization. Nature`s medicinal bounty: don`t throw it away. **World Health Forum**, v. 14, 1993.

WHO. World Health Organization. **Mental Health: Schizophrenia**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/>. Acesso em: 25 de setembro de 2014.

YANG, T. S. et al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. **Taiwan J Obstet Gynecol**, v. 51, p. 229–235, 2012.

ZHANG, X. Y. et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Extract of. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 62, p. 879–884, 2001.

ZHANG, X. Y. et al. Extract of Ginkgo biloba added to haloperidol was effective for positive symptoms in refractory schizophrenia. **Evid Based Mental Health**, v. 5, n. 90, 2002.

ZHANG, Z. J. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. **Life Sciences**, v. 75, p. 1659–1699, 2004.

ZHANG, W. F. et al. Extract of Ginkgo biloba Treatment For Tarditive Dykinesia in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. **Journal of**

Clinical Psychiatry, v. 72, n. 5, p. 615-621, 2011.

ZHANG, X. Y. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Its Val66Met Gene Polymorphism Predict Tardive Dyskinesia Treatment Response to Ginkgo Biloba. **Biological Psychiatry**, v. 72, p. 700–706, 2012.