

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

***Lavandula angustifolia* Mill. Avaliação das potencialidades no tratamento da depressão e da epilepsia**

**Vivian Alviani Ingegneri**

**Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.**

**Orientadora: Dominique CH Fischer**

**São Paulo**

**2019**

## RESUMO

INGEGNERI, V. A. *Lavandula angustifolia* Mill. Avaliação das potencialidades no tratamento da depressão e da epilepsia. 2019. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Os transtornos mentais e as desordens neurológicas afetam a cognição, a emoção e o controle comportamental, impactando das mais diversas maneiras na vida do paciente, sobretudo, na manutenção das relações interpessoais. Representam grupos de patologias de alta prevalência, ocupando a sexta e a décima primeira posições, e incluem, respectivamente, as desordens depressivas e as convulsões epilépticas. O tratamento usual demonstra limitações e inúmeros efeitos adversos graves, tornando essencial a busca por novas alternativas terapêuticas, podendo ser pesquisadas, inclusive junto à Medicina Tradicional, que se vale das plantas medicinais, para a cura e/ou amenização de sintomas. Neste contexto, a Lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.), muito conhecida e utilizada, em diferentes áreas, apresenta diversas propriedades terapêuticas, inclusive sendo empregada, popularmente, nos quadros epilépticos e da depressão. Desta forma, no presente trabalho, efetuou-se a revisão bibliográfica de dados científicos, visando à investigação e discussão, mais ampla, do potencial efetivo de *L. angustifolia*, como forma terapêutica alternativa ou complementar à Farmacoterapia convencional da epilepsia e da depressão. Os resultados da literatura revelaram que a Lavanda demonstra atividade antiepileptica, em animais, aumentando o tempo de latência e reduzindo a duração e a intensidade das convulsões epilépticas. O seu uso alternativo no tratamento da doença é pouco investigado, demonstrando a necessidade de ensaios que incluam parâmetros adicionais e sugerindo, até o momento, seu uso complementar ao tratamento convencional. No que tange à utilização como antidepressivo, a Lavanda, mostrou efeito sinérgico aos medicamentos usuais da depressão, em humanos. Quando utilizada isoladamente, na forma de óleo volátil, por inalação, em Aromaterapia, levou à redução dos sintomas, em humanos, confirmado seu potencial para administração de forma alternativa, no tratamento das desordens depressivas leves a moderadas, entretanto, estudos de longo prazo são requeridos. A literatura mostrou que, o tratamento antidepressivo com *L. angustifolia* é adequado, contudo, como antiepileptico, estudos clínicos mais aprofundados deverão ser realizados. Além disto, a padronização das etapas de cultivo, de coleta e dos métodos de preparo e da avaliação da composição química do óleo e dos extratos de Lavanda são fundamentais à manutenção da qualidade, da eficácia e segurança dos produtos que a contém.

Palavras-chave: *Lavandula angustifolia*, depressão, epilepsia, tratamento convencional, tratamento complementar, terapêutica alternativa.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (A) Hábito arbustivo (B) Detalhe das inflorescências [UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, 2019].	20
<b>Figura 2</b> - <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. Micrografia de lâmina foliar mostrando tricoma glandular (t.g.) [LUNGU et al., 2014].	21
<b>Figura 3</b> - Gráfico comparativo do tempo de latência da convulsão, após injeção intraperitoneal de solução salina, de diazepam e de diferentes doses de extrato hidroetanólico de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (Ext 100, 200, 400, 600 e 800 mg. kg <sup>-1</sup> ), trinta minutos antes de injeção de nicotina [ARZI et al., 2011].	25
<b>Figura 4</b> - Comparaçao dos gráficos de afinidade pelo receptor NMDA de glutamato. (A) Gráfico do óleo volátil de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (B) Gráfico dos constituintes químicos do óleo: acetato de linalila e linalol [LÓPEZ et al., 2017].	27
<b>Figura 5</b> - Gráfico comparativo entre os efeitos, em camundongos, da administração isolada de escopolamina (Esco) e do tratamento prévio com diferentes concentrações do extrato hidroetanólico 70 % de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (Lav 100, 200, 400 mg / Kg) e o tempo de imobilidade, em relação ao controle (Cont 0,9 % cloreto de sódio) [RAHMATI et al., 2017].	29

## **LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1</b> - Comparaçao dos constituintes químicos principais encontrados por autores de estudos do óleo volátil de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. obtido de exemplares cultivados em diferentes países.....	22
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>ADT</b>	Antidepressivos tricíclicos
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>GABA</b>	ácido gama-aminobutírico
<b>HAM-D</b>	Escala de avaliação de depressão de Hamilton
<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina ou serotonina
<b>I.P.</b>	Injeção intraperitoneal
<b>NA</b>	noradrenalina
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartato
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PNPIC</b>	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
<b>s.c.</b>	Administração subcutânea
<b>TSER</b>	Transportador de serotonina
<b>CCTT</b>	Canais de cálcio do tipo T

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	7
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	8
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	8
<b>4 RESULTADOS .....</b>	9
<b>4.1 EPILEPSIA .....</b>	10
4.1.1 Aspectos gerais da epilepsia .....	10
4.1.2 A patogenia da epilepsia.....	12
4.1.3 Tratamento antiepileptico convencional.....	13
4.1.4 Epilepsia e transtornos mentais .....	13
<b>4.2 DESORDENS DEPRESSIVAS .....</b>	13
4.2.1 Aspectos gerais das desordens depressivas .....	13
4.2.2 A patogenia das desordens depressivas.....	14
4.2.3 Tratamento antidepressivo convencional .....	15
<b>4.3 PROBLEMAS DO TRATAMENTO CONVENCIONAL DAS DOENÇAS ABORDADAS NO TRABALHO .....</b>	16
4.3.1 Efeitos adversos dos medicamentos convencionais.....	16
4.3.2 Tratamento antidepressivo em pacientes epilépticos .....	17
<b>4.4 MEDICINA TRADICIONAL .....</b>	18
4.4.1 Fitoterapia e Aromaterapia .....	18
4.4.2 Plantas medicinais na epilepsia e na depressão .....	19
<b>4.5 LAVANDA .....</b>	20
4.5.1 <i>Lavandula angustifolia</i> Miller .....	20
4.5.2 Composição química de <i>L. angustifolia</i> .....	21
4.5.2.1 Óleo volátil de <i>L. angustifolia</i> .....	21
4.5.2.2 Extratos de <i>L. angustifolia</i> .....	23
<b>4.6 LAVANDA NAS DESORDENS NEUROLÓGICAS E MENTAIS.....</b>	24
4.6.1 Formas terapêuticas e produtos contendo Lavanda. Regulamentação e vias de administração.....	24
4.6.2 <i>L. angustifolia</i> na epilepsia.....	25
4.6.3 <i>L. angustifolia</i> nas desordens depressivas .....	27
<b>4.7 TOXICIDADE POTENCIAL DA LAVANDA .....</b>	30
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	31
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	34
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	35
<b>ANEXO 1 - Principais fármacos antiepilepticos convencionais.....</b>	43
<b>ANEXO 2 - Principais fármacos antidepressivos convencionais.....</b>	44
<b>ANEXO 3 - Alguns dos principais constituintes químicos presentes no óleo volátil de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. ....</b>	45
<b>ANEXO 4 - Constituintes químicos não voláteis de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. ....</b>	46

## 1 INTRODUÇÃO

Convulsões epilépticas e desordens depressivas são condições crônicas que afetam a cognição, emoção e controle comportamental dos indivíduos, por elas acometidos, impactando na manutenção das relações interpessoais. Apresentam prevalência mundial e resultam em sérias consequências socioeconômicas no âmbito do paciente e do país. A etiologia dessas doenças é complexa, e envolve interações entre fatores intrínsecos e extrínsecos, tais como os: genéticos, étnicos, ambientais, de gênero, anormalidades bioquímicas e morfológicas (HYMAN et al., 2006).

Os medicamentos antiepilepticos e antidepressivos convencionais regularmente prescritos para o tratamento destes transtornos apresentam custo alto e inúmeros efeitos adversos, destacando-se: tremores, insônia, disfunção sexual, tolerância farmacocinética e farmacodinâmica, sedação, discrasias sanguíneas, hiperplasia gengival, entre outros (GORENSTEIN, SCAVONE, 2014; DELUCIA, 2014).

Em face deste panorama, as terapias à base de medicamentos de origem natural ou que se utilizam da Medicina Tradicional mostram-se de amplo interesse, em busca de meios mais acessíveis, eficazes, seguros e com menos efeitos adversos. Desta forma, tem-se verificado o crescente retorno ao emprego de plantas medicinais que, por seu amplo espectro de atividades terapêuticas, tem sido grande alvo de pesquisas em todo o mundo.

Neste contexto, surgiu o interesse em aprofundar o conhecimento acerca da espécie medicinal Lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.), que tem sido utilizada em convulsões e na depressão, tendo em vista a gravidade e representatividade destas enfermidades, no mundo.

Além disto, é uma espécie amplamente conhecida e utilizada na elaboração de medicamentos, alimentos, cosméticos e saneantes. Inúmeras outras ações farmacológicas são-lhe atribuídas, entre as quais, citam-se: antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e ansiolítica (KOULIVAND et al., 2013; LÓPEZ et al., 2017).

Neste trabalho, estabeleceu-se investigação acerca das possibilidades e efetividade da espécie *L. angustifolia*, no tratamento de quadros epilépticos e depressivos, de forma alternativa ou complementar aos medicamentos, usualmente, empregados no seu manejo.

As enfermidades, em questão, foram abordadas do ponto de vista da epidemiologia, das bases patológicas, da Farmacoterapia convencional e respectivos efeitos adversos. Por outro lado, tratou-se da composição química, das formas de administração, dos possíveis mecanismos de ação, entre outros aspectos referentes à Lavanda e seu potencial de aplicação nestas patologias.

Desta forma, a presente compilação possibilitou a atualização e o aprofundamento da temática proposta, com discussão dos principais aspectos relacionados.

## 2 OBJETIVOS

### **Objetivos gerais**

O presente trabalho visou à investigação do potencial uso de *Lavandula angustifolia* Mill., nos quadros epiléticos e depressivos, de forma alternativa ou complementar ao tratamento convencional, estabelecendo discussão ampla dos diversos aspectos envolvidos.

### **Objetivos específicos**

No que se refere às doenças em questão, visou-se à abordagem da Epidemiologia, da Fisiopatologia, dos níveis de severidade, da Farmacoterapia usual e seus efeitos adversos.

No tocante à *L. angustifolia*, pretendeu-se averiguar: as formas de utilização, possíveis efeitos indesejáveis e/ou tóxicos, ensaios farmacológicos e clínicos isolados e/ou em associação, mecanismos de ação e aspectos regulatórios relativos ao uso medicinal.

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido com base na compilação de dados bibliográficos, por meio de consulta às principais bases de dados científicos, como: *PubMed*<sup>®</sup>, *Scielo*<sup>®</sup>, *SciFinder*<sup>®</sup>, *Google Scholar*<sup>®</sup>, *Web of Science*<sup>®</sup>, incluindo domínios digitais oficiais relacionados aos dados Regulatórios e de Saúde Pública, pertinentes ao tema proposto.

Nas buscas, foram utilizados os seguintes termos, isoladamente ou combinados: “*Lavandula angustifolia* Mill.”, “Lavanda”, “óleo essencial”, “extrato”, “composição química do extrato”, “composição química do óleo volátil”, “transtornos

mentais”, “desordens neurológicas”, “depressão”, “epilepsia”, “medicamentos convencionais”, “medicamentos tradicionais”, “medicina alternativa”, “medicamentos complementares”, “etnofarmacologia”, “efeitos adversos”, “toxicidade”, “fitoterápicos”, “Aromaterapia”, entre outros.

Para a seleção dos artigos científicos, leram-se os resumos e foram incluídos na compilação aqueles redigidos em inglês e português, publicados no período de 2000 a 2019 e cujos assuntos estavam relacionados, diretamente, ao tema abordado, tendo-se excluído aqueles não enquadrados a tais critérios ou que não estavam disponíveis à consulta direta.

Posteriormente, os artigos foram lidos na íntegra, organizados e classificados por subtemas, de acordo com os subitens abordados, para facilitar o trabalho de redação.

#### **4 RESULTADOS**

As desordens neurológicas e os transtornos mentais são grupos de patologias não comunicáveis. E, embora, ambas afetem o cérebro e as neuropatologias possam, frequentemente, levar ao aparecimento das perturbações mentais, as manifestações clínicas, as diretrizes de tratamento e as especialidades médicas envolvidas diferem.

As desordens neurológicas são, usualmente, caracterizadas por anormalidades cerebrais associadas a funções básicas, como os movimentos e as sensações, e relacionam-se à demência e à memória (DAVID, NICHOLSON, 2015). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO<sup>b</sup>, 2019), tais disfunções ocorrem nas seguintes patologias: doença de Alzheimer e outras demências, doença de Parkinson, epilepsia, esclerose múltipla, enxaqueca, dor de cabeça entre outras.

A epilepsia, abordada neste trabalho, apresenta a terceira maior incidência, no grupo das doenças neurológicas (WHO<sup>b</sup>, 2018).

No tocante aos transtornos mentais ou psiquiátricos, que afetam regiões do cérebro associadas à autoconsciência e identidade (lobos frontais) ou à emoção (sistema límbico), são caracterizadas pela combinação de pensamentos, percepções, emoções, comportamentos e relações interpessoais anormais (DAVID, NICHOLSON, 2015). Segundo a OMS, neste grupo de enfermidades, incluem-se as desordens depressivas, as bipolares, de ansiedade, alimentares, a esquizofrenia, o autismo, o

déficit de atenção e a deficiência intelectual idiopática, além das desordens relacionadas ao abuso de substâncias lícitas e ilícitas (WHO<sup>c</sup>, 2018).

As desordens depressivas, igualmente abordadas neste trabalho, pertencem ao grupo de patologias onde se enquadram a depressão maior e a distimia, representando a maior parte dos transtornos mentais e de abuso (WHO<sup>b</sup>, 2018).

Os transtornos mentais e as desordens neurológicas apresentam, respectivamente, a sexta e décima primeira colocação, entre todas as enfermidades, no mundo. A prevalência do grupo dos transtornos mentais, possivelmente, está associada ao estilo de vida atual, bem como ao acometimento de diversas doenças, tanto do ponto de vista psíquico, quanto biológico, podendo desencadear tais patologias (WHO<sup>b</sup>, 2018).

Considerando tais fatos, igualmente, pode-se associar o aparecimento de sintomas depressivos em indivíduos que sofrem de epilepsia. As causas são prováveis injúrias cerebrais causadas pelos ataques epilépticos. Assim como a queda dos níveis hormonais, e o uso dos medicamentos antiepilepticos, que ao interagirem com os centros de regulação do humor, podem aumentar o risco à depressão (RODRÍGUEZ, BENDADIS, 2016).

## **4.1 EPILEPSIA**

### **4.1.1 Aspectos gerais da epilepsia**

A epilepsia décadas atrás, foi classificada como patologia psiquiátrica ou transtorno mental, porém, atualmente, o diagnóstico e o tratamento são realizados por neurologistas, pelo fato de a epilepsia não ser considerada, atualmente, uma doença mental, uma vez que a maioria das pessoas afetadas não apresenta problemas cognitivos ou psicológicos (BELETSKY; MIRSATTARI, 2012; RODRÍGUEZ, BENDADIS, 2016).

As desordens epilépticas afetam mais de cinquenta milhões de pessoas ao redor do mundo, e aproximadamente, oitenta por cento vive em países de baixa ou média renda. Na maioria dos casos, provêm de injúrias cerebrais prévias advindas de infecções intracranianas virais, bacterianas ou parasitárias, além de doenças cerebrovasculares.

Outro fator, igualmente relevante, verifica-se nos países em desenvolvimento, onde a população não recebe tratamento adequado, por falta de conhecimento ou

abstenção da divulgação de informações sobre as causas da doença, seu tratamento e como segui-lo, bem como, pelas dificuldades de acesso aos centros especializados e aos medicamentos (KVALSUND; BIRBECK, 2012; WHO<sup>a</sup>, 2019).

Contudo, o diagnóstico adequado e o tratamento com medicamentos antiepilepticos permitem que, cerca de setenta por cento dos acometidos possa viver livre de convulsões e com bom prognóstico para a patologia (WHO<sup>a</sup>, 2019).

A epilepsia caracteriza-se pela recorrência espontânea de convulsões epilépticas sem desencadeantes definidos, apresentando variadas etiologias, que podem levar a períodos de perda de consciência, e a comportamentos e sensações não usuais (MESSING, 2011; STAFSTROM, CARMANT, 2015).

As convulsões causadas por fatores reversíveis, como febre ou hipoglicemia não são englobadas na definição de epilepsia, em função de serem condições passageiras, diferentemente da enfermidade considerada crônica (EPILEPSY SOCIETY, 2019).

As causas da doença são atribuídas aos fatores genéticos e ambientais, deste modo, são descritas as formas de epilepsia, como: idiopática, sintomática, por causas adquiridas e criptogênica (SHORVON, 2011). Há ainda, segundo a Liga internacional contra a epilepsia, classificação em função das manifestações comportamentais e eletrofisiológicas das convulsões, observadas no paciente, podendo ser focais ou generalizadas (MESSING, 2011).

Além das diferentes etiologias das crises epilépticas, existem alguns gatilhos ou padrões que estimulam o início das mesmas. Alguns deles são: a privação de sono, febre, luzes intensas, álcool, estresse, ciclo menstrual, hipoglicemia e uso de certos medicamentos (SCHACHTER et al., 2013).

O diagnóstico é efetuado considerando-se parâmetros, como: a idade de início dos sintomas, o histórico familiar, a situação de ocorrência da crise, os gatilhos, o padrão dos eventos (isolados ou recorrentes), os sintomas anteriores à crise, a preservação ou perda de consciência, a queda e os sintomas pós-crise, além de serem realizados, exames como eletroencefalograma (EEG) e neuroimagens (BRASIL<sup>b</sup>, 2018).

#### 4.1.2 A patogenia da epilepsia

Normalmente, a atividade neuronal ocorre de forma não sincrônica. Durante a transferência das descargas elétricas por diferentes regiões do cérebro, grupos de neurônios são inibidos e, sequencialmente, excitados. Em indivíduos acometidos por convulsões epilépticas, as crises ocorrem quando os neurônios são ativados ou excitados concomitantemente (MESSING, 2011).

A menor atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório, em indivíduos epilépticos, acarreta o aumento inadequado da permeabilidade da membrana neuronal, aos íons cloreto, diminuindo o efeito de hiperpolarização localizada. A reduzida interação do GABA com o receptor do neurônio adjacente permite que os impulsos nervosos sejam propagados, da região pré para a pós-sináptica (MESSING, 2011; DELUCIA, PLANETA, 2014).

Concomitantemente, à falta de inibição dos neurônios, ocorre a predominância do glutamato, o neurotransmissor excitatório. Por meio da interação do neurotransmissor com seus respectivos receptores, pós-sinápticos ionotrópicos e metabotrópicos, ocorre o aumento da permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio e cálcio e à saída de íon potássio, assim como a ativação de mensageiros secundários. Os receptores ionotrópicos são classificados quanto às atividades que desencadeiam, sendo eles: a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA), cainato e N-metil-d-aspartato (NMDA) (MESSING, 2011).

O mecanismo de excitabilidade provoca uma despolarização localizada, a qual se propaga pelo neurônio e permite a passagem dos impulsos nervosos, ativando concomitantemente canais de cálcio do tipo T (CCTT). O aumento de descargas neuronais e ativação dos CCTT promove o deslocamento de íons magnésio de dentro do receptor ionotrópico NMDA, e permite a entrada adicional de íons de cálcio ao mesmo, para as terminações nervosas. Isto proporciona maior liberação de neurotransmissores nas sinapses excitatórias. Desta forma, o desequilíbrio entre excitação e inibição, com predominância de excitação, do sistema nervoso central, caracteriza a fisiopatologia da epilepsia (CAROBREZ, 2003; MESSING, 2011; LERESCHE, LAMBERT, 2016).

O acúmulo de glutamato nas fendas sinápticas pode desencadear efeitos neurotóxicos. A excitotoxicidade mediada pelo neurotransmissor e o influxo excedente de íons de cálcio causam a morte de neurônios do sistema nervoso central,

comprometendo o seu funcionamento adequado e levando ao déficit operacional (LIMA, 2007).

#### **4.1.3 Tratamento antiepileptico convencional**

A epilepsia é, usualmente, controlada por meio da administração de fármacos antiepilepticos (**Anexo 1**), como por exemplo: fenobarbital, diazepam, ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, entre outros (DELUCIA, 2014).

Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilepticos são a inibição das convulsões, por meio do aumento da atividade inibitória, controlada pelo neurotransmissor GABA, e da redução da atividade excitatória, controlada pelo neurotransmissor glutamato e pelos canais voltagem-dependentes de sódio e cálcio. Além disto, tais fármacos possuem atividades neuroprotetora e neurorregeneradora. Sendo assim, a eficácia do tratamento é dependente da capacidade do fármaco de ultrapassar a barreira hematoencefálica (DELUCIA, 2014).

#### **4.1.4 Epilepsia e transtornos mentais**

Síndromes psiquiátricas e transtornos mentais são frequentes em pacientes acometidos por epilepsia. Mais de cinquenta por cento apresenta alguma comorbidade, seja ela cognitiva, depressiva, ansiosa ou psicótica (LYKETSOS et al., 2019).

Os transtornos mais comuns, em condições epilépticas, são os depressivos. O diagnóstico e o tratamento adequados da depressão, em pacientes epiléticos, são essenciais, uma vez que podem reduzir a qualidade de vida e levar a comportamentos suicidas (KANNER, 2006).

### **4.2 DESORDENS DEPRESSIVAS**

#### **4.2.1 Aspectos gerais das desordens depressivas**

Diferentemente de mudanças de humor, naturalmente associadas à vida humana, as desordens depressivas são caracterizadas por sintomas e duração mais severos. São passíveis de tratamento, farmacológico e não farmacológico. Segundo a OMS, menos de dez por cento dos indivíduos afetados recebem tratamento adequado (WHO, 2001; WHO<sup>a</sup>, 2018).

No mundo, estima-se que, as desordens depressivas afetam em torno de 350 milhões de pessoas de todas as idades, acometendo, mais frequentemente, indivíduos do sexo feminino, possivelmente, em consequência de fatores hormonais e psicossociais (ALBERT, 2015; WHO<sup>a</sup>, 2018).

Tais desordens são caracterizadas, por severa tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, levando a distúrbios do sono ou de apetite, cansaço, concentração reduzida e imobilidade aumentada, podendo ser de longa duração ou recorrentes (WHO, 2017; WHO<sup>a</sup>, 2018). São classificadas como transtorno depressivo maior e distimia ou transtorno depressivo persistente (CORYELL, 2016; WHO, 2017).

O psiquiatra diagnostica o quadro, por meio de testes e questionários que indicam a presença ou não dos distúrbios depressivos. Avaliam-se o histórico do paciente e de seus familiares, bem como os resultados de exames laboratoriais. De acordo com o “Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, revisão 5” (DSM-5) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) o paciente deve apresentar cinco ou mais dos sintomas característicos da depressão por, ao menos duas semanas, para o diagnóstico conclusivo (BRASIL et al., 2011; BRASIL, 2019).

Pacientes pré-diagnosticados com desordens depressivas são submetidos à análise subsequente com utilização da “Escala de avaliação de depressão de Hamilton” (HAM-D), a qual avalia o nível de gravidade dos sintomas depressivos do paciente, a partir da obtenção de um resultado numérico. No questionário realizado, pacientes com resultados maiores a trinta e um pontos são considerados, gravemente, deprimidos, entre vinte e cinco e trinta pontos; moderadamente deprimidos, entre dezessete e vinte e quatro pontos; levemente deprimidos e quando a pontuação é inferior a dezessete, o paciente é considerado saudável (NIKFARJAM et al., 2013; FREIRE et al., 2014).

#### **4.2.2 A patogenia das desordens depressivas**

Fatores intrínsecos ou extrínsecos, como neurobiológicos, genéticos e ambientais podem influenciar na instauração de desordens depressivas. O mecanismo fisiopatológico da depressão não está completamente elucidado, contudo, existem hipóteses, baseadas em diversos estudos, que buscam explicar a patogenia depressiva (JESULOLA et al., 2018).

A neurobiologia permite visualizar a grande participação da amígdala, do tálamo e do hipocampo na fisiopatologia do humor e, consequentemente, da depressão. Pesquisas demonstram que a região do hipocampo é reduzida em pacientes deprimidos. A hipótese é reforçada pelo fato de os medicamentos antidepressivos não demonstrarem efeito em até, pelo menos duas semanas. Estes fármacos, imediatamente, aumentam a concentração de neurotransmissores, porém, somente a partir da sua influência no crescimento e aumento do número de neurônios, e consequentemente, de receptores, o paciente demonstra melhora no quadro depressivo (HARVARD HEALTH PUBLISHING, 2019).

Outra hipótese baseia-se na mediação de neurotransmissores. Acredita-se que, nas desordens depressivas, os receptores de neurotransmissores, localizados nos neurônios pós-sinápticos, podem estar supersensibilizados ou insensitivos, causando resposta neural excessiva ou insuficiente. A liberação de neurotransmissores na fenda sináptica pode estar prejudicada, pelo fato de as células geradoras não liberarem concentração adequada de neurotransmissor ou o mecanismo de recaptura dos neurotransmissores esteja muito rápido, não permitindo que os compostos interajam com seus receptores, nos neurônios adjacentes (HARVARD HEALTH PUBLISHING, 2019; HASLER, 2010; COLLIER, 2013).

Os neurotransmissores que participam de processos depressivos são, principalmente, 5-hidroxitriptamina (serotonina), noradrenalina e dopamina. Em todos, ocorre desequilíbrio da transmissão dos neurotransmissores, impedindo o funcionamento adequado das respostas nervosas excitatórias e inibitórias (HASLER, 2010).

A genética, também, apresenta um papel importante na patogenia das desordens depressivas. Estudos sugerem que os fatores genéticos influenciam de trinta a quarenta por cento, na instauração dos quadros depressivos (HARVARD HEALTH PUBLISHING, 2019; HASLER, 2010).

#### **4.2.3 Tratamento antidepressivo convencional**

As desordens depressivas podem ser controladas tanto por meios farmacológicos, quanto não farmacológicos. Os transtornos depressivos moderados a severos recebem tratamento com medicamentos antidepressivos e o psicológico.

Nas desordens depressivas leves, o tratamento de primeira linha, não é o medicamentoso, recomendando-se a psicoterapia (WHO<sup>a</sup>, 2018).

No caso do tratamento medicamentoso busca-se aumentar, principalmente, as atividades noradrenérgica e serotoninérgica cerebrais. A efetividade dos fármacos depende de eles atravessarem a barreira hematoencefálica. Desta forma, são administrados fármacos das seguintes classes: antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), inibidores seletivos de recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram), inibidores seletivos de recaptura de noradrenalina (reboxetina), inibidores seletivos de recaptura de 5-HT e NA (venlafaxina), inibidores seletivos de recaptura de dopamina (bupropiona), inibidores de monoamina oxidase (moclobemida) (**Anexo 2**) (GORENSTEIN, SCAVONE, 2014).

Os fármacos antidepressivos levam cerca de duas a três semanas para mostrarem efeito clínico, enquanto os efeitos bioquímicos ocorrem logo após sua administração. Isto decorre do mecanismo denominado neuroplasticidade, baseado na alteração da sensibilidade dos neuroreceptores pré-sinápticos. A partir da subsensibilização destes receptores, por meio da inibição da recaptura dos neurotransmissores, ocorre um aumento na concentração dos neurotransmissores nas fendas sinápticas. Permitindo, portanto, a regulação do humor depressivo (GORENSTEIN, SCAVONE, 2014).

#### **4.3 PROBLEMAS DO TRATAMENTO CONVENCIONAL DAS DOENÇAS ABORDADAS NO TRABALHO**

As abordagens medicamentosas utilizadas tanto para o tratamento das convulsões epilépticas, quanto dos transtornos depressivos, demonstram uma série de problemas relacionados à ocorrência de inúmeros efeitos adversos, ao fato de serem tratamentos de uso crônico, à disponibilidade escassa em países de baixa e média renda, à falta de conhecimento adequado sobre o uso dos medicamentos, entre outros.

##### **4.3.1 Efeitos adversos dos medicamentos convencionais**

Os medicamentos antiepilepticos e antidepressivos apresentam diversos efeitos adversos que podem influenciar negativamente no tratamento do paciente. A grande maioria dos fármacos causa tontura, fadiga, dores de cabeça e enjoo, contudo

alguns demonstram efeitos adversos mais severos, como o fenobarbital, a fenitoína, a etossuximida e a amitriptilina.

O fenobarbital induz pronunciado efeito sedativo e provoca ataxia e distúrbios dermatológicos. Ocasionalmente, ainda, dependência física, tolerância farmacodinâmica, ou seja, diminuição no número de receptores, e tolerância farmacocinética, em que o fármaco passa a ser metabolizado mais rapidamente, diminuindo o tempo de ação (SKIBISKI, ABDIJADID, 2019).

A fenitoína causa hiperplasia gengival, pelo aumento da produção de colágeno e de fibroblastos, podendo causar distúrbios psiquiátricos, como depressão, além de ser teratogênica (DELUCIA, 2014);

A etossuximida apresenta ação sedativa e pode causar discrasias sanguíneas, como: eosinofilia, leucopenia e anemia aplásica (DELUCIA, 2014).

A amitriptilina produz secura bucal, alterações cardiovasculares, acentuação de glaucoma, retenção urinária, disfunção sexual, entre outras. Em casos de intoxicação pode levar à depressão respiratória e a convulsões. O uso crônico de antidepressivos tricíclicos (ADT), em geral, gera a tolerância aos efeitos anticolinérgicos, e pode induzir à abstinência, em caso de retirada abrupta (GORENSTEIN, SCAVONE, 2014).

#### **4.3.2 Tratamento antidepressivo em pacientes epilépticos**

Tendo em vista que a depressão é uma comorbidade frequente em pacientes epilépticos, a administração crônica de medicamentos antiepilepticos concomitantemente aos antidepressivos pode causar interações medicamentosas, intensificação de efeitos adversos e exacerbação ou redução da eficácia do tratamento (NOE et al., 2011).

Entretanto, os efeitos adversos ou os riscos derivados da administração dos fármacos devem ser ponderados quanto à relação risco/benefício para o paciente. Frequentemente, os benefícios advindos dos medicamentos ultrapassam os riscos, tornando-os necessários para o correto e adequado tratamento do indivíduo.

Verifica-se que nos casos de acesso dificultado aos medicamentos convencionais, em decorrência de fatores econômicos, políticos ou culturais ou, ainda, quando não demonstram efeitos clínicos esperados ou apresentam mais riscos do que benefícios, torna-se necessária a busca por outras formas terapêuticas. Neste

contexto, a Medicina Tradicional e outras terapias têm sido empregadas para auxiliar no tratamento das patologias em questão (NETO, MARCHETTI, 2005).

#### **4.4 MEDICINA TRADICIONAL**

A Medicina Tradicional, muitas vezes, referida como “alternativa” ou “complementar”, é o conjunto de práticas baseadas em crenças, teorias e experimentações indígenas e de diferentes culturas. São utilizadas plantas, minerais ou animais, além de serem realizadas terapias espirituais. Podem ser utilizadas para diagnosticar, tratar e prevenir a instauração de patologias. Entre tais práticas estão compreendidas: a Fitoterapia, a Aromaterapia, a Medicina Ayurveda, a Homeopatia, entre outras (FOKUNANG et al., 2011; CHE et al., 2016).

Buscando combater doenças e promover a saúde, em nível mundial, a OMS objetivou integrar práticas tradicionais de qualidade, segurança e eficácia comprovadas nos Sistemas de Saúde de diversos países por meio da “Estratégia de Medicina Tradicional”. Para tanto, auxilia Organizações governamentais na integração, regulamentação e supervisão da Medicina Tradicional, nos sistemas Nacionais de Saúde Pública (WHO, 2013).

No Brasil, a utilização da Medicina Tradicional foi incentivada, a partir da criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), pelo Ministério da Saúde. A PNPIC legitimou as práticas Fitoterápicas, Homeopáticas, entre outras, aumentando a diversidade de terapias legais disponíveis para a população (BRASIL, 2006).

##### **4.4.1 Fitoterapia e Aromaterapia**

Terapias tradicionais que englobam a utilização de plantas têm recebido grande destaque. É possível perceber tal tendência tendo em vista a criação de diversas leis e decretos, como o caso do decreto nº 5.813, que constituiu o “Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos” (PNPMF) e da lei nº 14.903, que “dispõe sobre a criação do Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no Município de São de Paulo” (BRASIL, 2009; SÃO PAULO, 2009).

A Fitoterapia utiliza plantas para o tratamento ou prevenção de doenças. Baseia-se em fitoterápicos, ou seja, produtos compostos por matérias-primas vegetais que apresentam ações farmacológicas (YUAN et al., 2016). A matéria-prima ativa

vegetal utilizada pode advir da planta medicinal fresca ou do derivado vegetal (extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato ou outros), de acordo com a RDC nº 26/2014, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2014).

A Aromaterapia, por sua vez, emprega os concentrados voláteis ativos extraídos de vegetais como agentes terapêuticos. A partir da volatilização e inalação, ou absorção cutânea do óleo volátil, por aplicações locais ou banhos, o paciente obtém os benefícios terapêuticos desta classe de metabólitos secundários (ALI et al., 2015). Com a Portaria nº 702/2018, a Aromaterapia e outras Práticas da Medicina Tradicional foram adicionadas à PNPIc (BRASIL<sup>c</sup>, 2018).

#### **4.4.2 Plantas medicinais na epilepsia e na depressão**

As plantas medicinais vêm sendo empregadas no tratamento da epilepsia e depressão há muito tempo. Algumas das espécies vegetais utilizadas na epilepsia são: *Rosmarinus officinalis* L. e *Mentha x piperita* L. (KOUTROUMANIDOU et al., 2013) além de *Coriandrum sativum* L., *Viscum album* L. e *Passiflora incarnata* L. (LIU et al., 2017). Enquanto entre as espécies empregadas na depressão estão: *Crocus sativus* L. (YEUNG et al., 2018), *Hypericum perforatum* L. (MISCHOULON, 2009), *Rhodiola rosea* L. (QURESHI, A AL-BEDAH, 2013), *Fallopia japonica* (Houtt.) Ronse Decr. (XU et al., 2010).

Os extratos vegetais são considerados, pela população, como formas alternativas e mais seguras de tratamento antiepilético e antidepressivo, sendo eficazes, de baixo custo e culturalmente aceitáveis, em regiões de baixa e média renda. Podem atuar de forma sinérgica quando utilizados, como adjuvantes, nos tratamentos com os medicamentos convencionais (MANCHISHI, 2017).

Para ambas as patologias há estudos promissores com relação à utilização de Lavanda como tratamento alternativo. A Lavanda, portanto, tornou-se importante tema de estudo para o desenvolvimento de fitoterápicos (LIU et al., 2017), com ações relacionadas às doenças abordadas neste trabalho.

## 4.5 LAVANDA

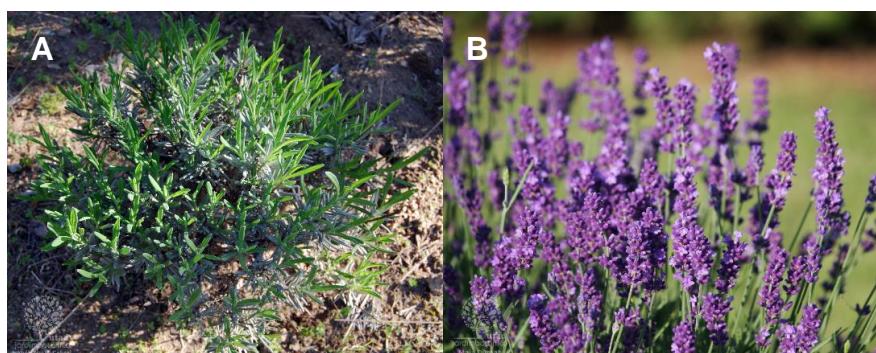
### 4.5.1 *Lavandula angustifolia* Miller

A espécie abordada, no presente trabalho, *Lavandula angustifolia* Miller pertence ao grupo das Angiospermas e à família Lamiaceae. É conhecida, popularmente, como: “Lavanda”, “Lavanda inglesa” ou “alfazema” (BIASI; DESCHAMPS, 2009).

Nas Lamiáceas, existem, aproximadamente, trezentos gêneros e sete mil e oitocentas espécies. No Brasil, há cerca de cinquenta gêneros e quinhentas e trinta espécies (HARLEY, et al., 2004; HARLEY et al., 2015). O gênero *Lavandula* comprehende quarenta e sete espécies (THE PLANT LIST, 2019) cuja denominação vulgar é “Lavanda”. Entretanto, nesta abordagem, o termo “Lavanda” será utilizado para denominar a espécie, aqui, tratada.

*Lavandula angustifolia* Mill. é originária da região do Mar Mediterrâneo, ao sul da Europa. Na atualidade, é cultivada com fins comerciais, majoritariamente, em países como França, Itália, Espanha, Portugal, Hungria, Reino Unido e Bulgária, além de Estados Unidos, China, Índia e Austrália (VERMA et al., 2010). No Brasil, há registros de lavouras, no município de Cunha, em São Paulo e Monte Verde, no sul de Minas Gerais.

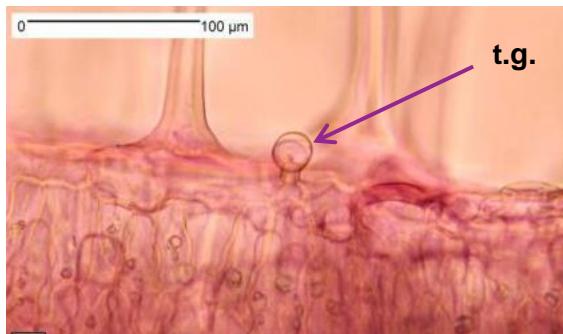
Os arbustos aromáticos apresentam, aproximadamente, cinquenta centímetros de altura e possuem folhas de coloração acinzentada quando jovens, tornando-se esverdeadas com o tempo (UPSON, 2002). As inflorescências da Lavanda possuem coloração arroxeadas e apresentam aroma agradável característico (**Figura 1**).



**Figura 1 - *Lavandula angustifolia* Mill.** (A) Hábito arbustivo (B) Detalhe das inflorescências [UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, 2019].

Para o seu desenvolvimento, o vegetal necessita de solo seco, bem drenado e alcalino e insolação adequada. A floração ocorre entre o final da primavera até o início do verão. (UPSON, 2002; BIASI, DESCHAMPS, 2009; OLIVEIRA et al., 2014).

O óleo volátil encontra-se em tricomas glandulares que são curtos, com formatos estrelado ou ramificado característico das Lamiáceas (**Figura 2**) (UPSON, 2002).



**Figura 2 - *Lavandula angustifolia* Mill.** Micrografia de lâmina foliar mostrando tricoma glandular (t.g.) [LUNGU et al., 2014].

Diversas atividades farmacológicas são atribuídas ao óleo volátil e aos demais constituintes da Lavanda, entre as quais, enumeram-se: carminativa, antiespasmódica, antidepressiva, sedativa, anti-inflamatória e antirreumática, além da antibacteriana e da antifúngica, tendo sido investigadas (VERMA et al., 2010; CARDIA et al., 2018).

Atualmente, o cultivo comercial do arbusto tem como principal objetivo a obtenção do óleo volátil de Lavanda, o qual além de ser utilizado no âmbito farmacêutico, é empregado na produção de fragrâncias e em alimentos, em função do odor característico (UPSON, 2002; VERMA et al., 2010; CARDIA et al., 2018).

#### 4.5.2 Composição química de *L. angustifolia*

A Lavanda apresenta em sua composição óleo volátil e compostos fenólicos, como flavonoides, taninos entre outros.

##### 4.5.2.1 Óleo volátil de *L. angustifolia*

O óleo volátil de *L. angustifolia* é, geralmente, obtido por meio de destilação das partes aéreas frescas ricas em inflorescências, por arraste a vapor (GNATTA et al., 2011).

De forma geral, os constituintes dos óleos voláteis apresentam grande variação tanto qualitativamente, quanto quantitativamente, em decorrência de fatores intrínsecos e extrínsecos dos mais variados, como: sazonalidade, período de coleta, condições do solo, preparo do material, porção do vegetal utilizada, entre outros

(GOBBO-NETO, LOPES, 2007). Tal variação foi bem observada em numerosos estudos realizados acerca do óleo volátil de *L. angustifolia*.

A influência do local de cultivo, na proporção dos constituintes ativos presentes no óleo volátil de Lavanda foi constatada, por meio dos resultados de estudos de diferentes autores. SMIGIELSKI e colaboradores (2009) avaliaram o óleo obtido a partir de inflorescências secas de exemplares cultivados em Wielkopolska, na região da Polônia e constaram a presença dos seguintes constituintes majoritários: linalol (30,6 %), acetato de linalila (14,2 %), geraniol (5,3 %), β-cariofileno (4,7 %), lavandulol (1,6 %), cânfora (0,5 %) e limoneno (0,5 %).

CAPUTO e colaboradores (2016) investigaram os constituintes do óleo volátil das partes aéreas de *L. angustifolia* originaria de Salerno, na Itália, e verificaram, semelhantemente, maiores concentrações de linalol, contudo a quantidade de cânfora detectada na amostra foi, relativamente, maior (11 %) em relação àquela verificada pelos autores mencionados, anteriormente.

Os óleos presentes nas partes aéreas de espécimes cultivados, na região Sul do Brasil, demonstram altos níveis de 1,8-cineol, diferentemente, dos estudos, anteriormente descritos. Entretanto, nestes, não foram observadas concentrações representativas de linalol e acetato de linalila (SILVEIRA et al., 2012; CARDIA et al., 2018) (**Anexo 3**).

Na **Tabela 1**, compararam-se os constituintes do óleo volátil de *L. angustifolia*, obtido nos estudos dos diferentes autores, anteriormente, tratados.

**TABELA 1** - Comparaçāo dos constituintes químicos principais encontrados por autores de estudos do óleo volátil de *Lavandula angustifolia* Mill. obtido de exemplares cultivados em diferentes países.

Constituintes químicos/ Países	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.			
	Teor nas partes aéreas%			
	Polônia (SMIGIELSKI et al., 2009)	Itália (CAPUTO et al., 2016)	Brasil (SILVEIRA et al., 2012)	Brasil (CARDIA et al., 2018)
linalol	<b>30,6</b>	<b>33,1</b>	3,0	-
acetato de linalila	<b>14,2</b>	<b>10,4</b>	-	-
cânfora	0,5	<b>11,0</b>	<b>13,7</b>	<b>22,1</b>
1,8-cineol	2,0	8,0	<b>46,8</b>	<b>39,8</b>
borneol	2,0	4,5	0,5	22,6

**OBS:** Destacaram-se, em negrito, os constituintes majoritários dos diferentes estudos.

De acordo com a *International Organization for Standardization* (ISO), ISO 3515:2002 (2018), para ter qualidade adequada, o óleo volátil de *L. angustifolia*, deve

enquadrar-se aos seguintes parâmetros de composição: compostos do linalol (25 a 38 % da mistura), acetato de linalila (25 a 45 %), cânfora (0,5 a 1,0 %), além de conter os seguintes as seguintes substâncias minoritárias: limoneno (0 a 1 %), 1,8-cineol (0 a 3 %) e lavandulol (0,3 a 3 %).

A composição majoritária em linalol e acetato de linalila garante a qualidade do óleo volátil de *L. angustifolia*, permitindo o seu uso terapêutico. Por outro lado, a alta quantidade de cineol e de cânfora afeta, negativamente, o odor e a qualidade do mesmo (PRUSINOWSKA, ŚMIGIELSKI, 2014).

#### **4.5.2.2 Extratos de *L. angustifolia***

A matéria-prima vegetal fresca ou na forma de droga é utilizada para a produção de extratos vegetais, que devem conter quantidades, geralmente, padronizadas de metabólitos secundários. São obtidos a partir do vegetal que passa por processo de extração com utilização de líquido extrator. A seleção do método de extração e do líquido extrator depende das características químicas e físico-químicas dos constituintes que se planeja extrair (SASIDHARAN et al., 2010), sendo estabelecido na Farmacopeia Europeia, incluindo a Britânica e a Francesa e em compêndios oficiais. A padronização da concentração de compostos ativos presentes no extrato permite o seu emprego em produtos farmacêuticos.

Entre os extratos mais empregados, no preparo das formas farmacêuticas, encontram-se os extratos fluidos e as tinturas os quais, conforme o grau de evaporação do líquido extrator, podem estar na forma líquida ou sólida. Além disto, dependendo da aplicação, podem ser incorporados a formas farmacêuticas líquidas, sólidas ou semissólidas (FONSECA, 2005).

A proporção dos constituintes do extrato de Lavanda pode variar quanto aos constituintes voláteis, em função de processamento prévio à extração (SMIGIELSKI et al., 2011).

Em estudo realizado, no Japão, por KAGEYAMA e colaboradores (2012), acerca do extrato de *L. angustifolia*, obtido por infusão das inflorescências secas, a composição do infuso, antes e depois de passar por processo de liofilização, foi comparada. A presença de ácido rosmarínico, de apigenina e derivados, foi detectada em ambas as situações, contudo, o linalol, constituinte majoritário do óleo de Lavanda, foi somente detectado no infuso, antes de ser submetido à secagem.

No Irã, RAHMATI e colaboradores (2017) analisaram a composição do extrato hidroetanólico 70 % seco preparado com as partes aéreas secas de *L. angustifolia*, após tendo constatado a presença de compostos fenólicos, como o ácido rosmarínico e o ácido cafeico.

No estudo de ZHAO e colaboradores (2015), a partir de extrato hidroetanólico 70 % de *L. angustifolia* coletada em Xingjian, na China, obtiveram resultados da composição similares aos estudos anteriores. Identificaram a presença dos compostos fenólicos, ácidos cafeico e rosmarínico, e flavonoides, como luteolina, apigenina e derivados (**Anexo 4**).

## **4.6 LAVANDA NAS DESORDENS NEUROLÓGICAS E MENTAIS**

### **4.6.1 Formas terapêuticas e produtos contendo Lavanda. Regulamentação e vias de administração**

No Brasil, o “Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 1<sup>a</sup> edição”, regulamenta a tintura de *L. angustifolia*, obtida por meio de extração das inflorescências com etanol 50 a 60 %, para o tratamento da exaustão, da fadiga mental e da insônia (BRASIL<sup>a</sup>, 2018).

O óleo volátil e os extratos de *L. angustifolia*, tanto o infuso, quanto a tintura, foram aprovados, para uso nos sintomas leves de ansiedade, como o estresse e a insônia, pela *European Medicines Agency* (EMA), como medicamento tradicional (UNITED KINGDOM<sup>b</sup>, 2011; UNITED KINGDOM, 2012; 2013).

A pesquisa na literatura acusou a existência de alguns produtos farmacêuticos contendo Lavanda. O Silexan® é um produto encapsulado, patenteado na Alemanha, contendo o óleo volátil de *L. angustifolia* para uso oral, padronizado em relação aos constituintes ativos, linalol e acetato de linalila. Em dosagens de 80 e 160 mg por dia, apresenta atividade ansiolítica confirmada por meio de inúmeros ensaios clínicos comparativos (KASPER et al, 2017). Além deste, há, pelo menos, seis outros produtos farmacêuticos, contendo a referida formulação patenteada.

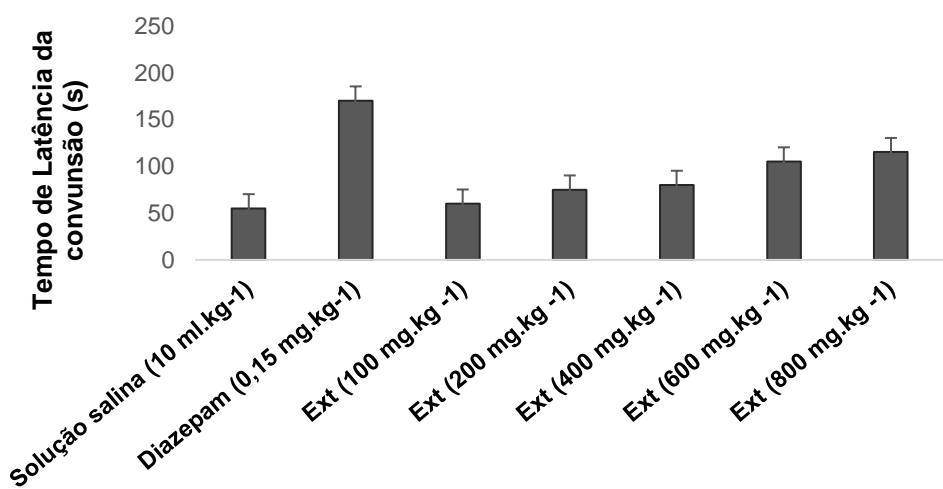
A administração, por via oral permite que as substâncias bioativas atinjam a corrente sanguínea e cheguem aos diversos tecidos corporais. Os extratos, como infuso e tintura, apresentam, similarmente, seus efeitos farmacológicos por esta mesma via (GNATTA et al., 2011; KOULIVAND et al., 2013).

O óleo de Lavanda é empregado, principalmente, em Aromaterapia. Na inalação, áreas do cérebro são estimuladas diretamente através do epitélio olfatório, demonstrando que os óleos voláteis apresentam a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (KOULIVAND et al., 2013).

As potenciais propriedades terapêuticas da *L. angustifolia* no tratamento de convulsões epilépticas e das desordens depressivas são abordadas, nos próximos tópicos.

#### **4.6.2 *L. angustifolia* na epilepsia**

Em estudo iraniano, com o extrato hidroetanólico 80 % seco, obtido das folhas de *L. angustifolia*, ARZI e colaboradores (2011) investigaram seu efeito anticonvulsivante, em camundongos. Utilizaram-se animais albinos machos que foram separados nos grupos controle e experimental. Os animais do grupo controle receberam injeção intraperitoneal (I.P.) de diazepam (controle positivo) ou solução salina (controle negativo), enquanto, aqueles do grupo-teste receberam I.P. de diferentes doses do extrato de Lavanda, dissolvido em solução salina. Após trinta minutos, ambos os grupos, receberam injeção de nicotina, para induzir as convulsões. Os resultados *in vivo* mostraram que, na dose de 600 mg / kg, o extrato hidroetanólico de Lavanda é efetivo no aumento do tempo de latência e na redução da duração e intensidade da convulsão, quando comparados à solução salina (**Figura 3**). Em relação ao diazepam, o extrato apresenta um potencial anticonvulsivante menor, contudo, o achado não reduz a importância dos resultados obtidos (ARZI et al., 2011).



**Figura 3** - Gráfico comparativo do tempo de latência da convulsão, após injeção intraperitoneal de solução salina, de diazepam e de diferentes doses de

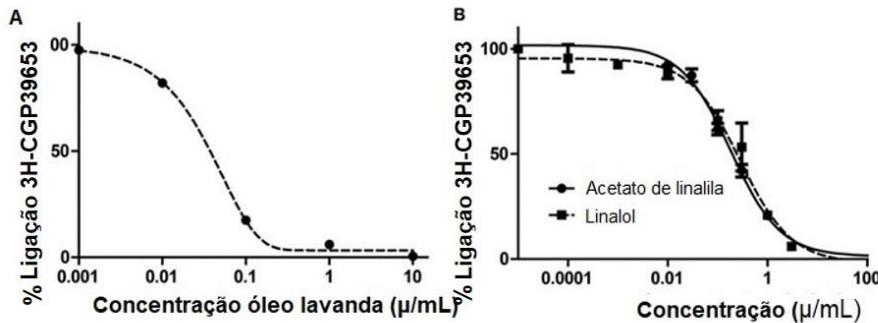
extrato hidroetanólico de *Lavandula angustifolia* Mill. (Ext 100, 200, 400, 600 e 800 mg. kg<sup>-1</sup>), trinta minutos antes de injeção de nicotina [ARZI et al., 2011].

O óleo volátil de Lavanda, também, mostrou-se um potencial agente antiepiléptico, em animais. Na Grécia, KOUTROUMANIDOU et al. (2013), administraram em camundongos fêmeas adultas, via I.P., 1,6 mL / Kg do óleo obtido, por destilação por arraste a vapor. Posteriormente, foi injetada solução de pentilenotetrazol, agente indutor de convulsões. Os animais demonstraram aumento no tempo de latência e redução da intensidade das convulsões, indicando um possível efeito neuroprotetor.

Os possíveis mecanismos envolvidos na atividade antiepiléptica da Lavanda foram propostos a partir de diferentes estudos científicos, cujos resultados comprovaram o antagonismo dos receptores NMDA de glutamato, o bloqueio dos canais de cálcio do tipo T, além da prevenção da ação neurotóxica pelo glutamato. Tais achados foram sustentados por estudos realizados com os constituintes majoritários do óleo volátil, linalol e acetato de linalila (RAHMATI et al., 2013; LIU et al., 2017; LÓPEZ et al., 2017).

Em estudo realizado na Espanha (LÓPEZ et al., 2017), o óleo essencial de *L. angustifolia*, demonstrou efeito anticonvulsivante, por interação com os receptores NMDA de glutamato. Para o estudo, foi empregado, juntamente, o composto <sup>3</sup>H-CGP39653, utilizado como padrão em testes envolvendo o receptor em questão, por seu efeito antagônico competitivo. O óleo de Lavanda demonstrou capacidade de deslocar este composto, por apresentar maior afinidade pelo receptor e de forma dose-dependente. Assim, com o antagonismo exercido, a eficiência da atividade excitatória do neurotransmissor glutamato foi reduzida, permitindo que o óleo volátil da Lavanda apresentasse efeitos calmantes e antiepilépticos.

O linalol e o acetato de linalila demonstraram efeitos similares em relação ao óleo que os contém (**Figura 4**). Estes constituintes encontraram-se em maior concentração, no óleo avaliado pelos autores. (LÓPEZ et al., 2017).



**Figura 4** - Comparação dos gráficos de afinidade pelo receptor NMDA de glutamato.

**(A)** Gráfico do óleo volátil de *Lavandula angustifolia* Mill. **(B)** Gráfico dos constituintes químicos do óleo: acetato de linalila e linalol [LÓPEZ et al., 2017].

Na pesquisa efetuada por ALAOUI e colaboradores (2017), com o óleo volátil de *L. angustifolia* e, em paralelo, com seu constituinte linalol, em separado, foi demonstrado o efeito de ambos sobre os canais de cálcio do tipo T (CCTT), de maneira dose-dependente. A inibição do receptor, de acordo com os autores, ocorre, possivelmente, pela estabilização dos CCTT no estado inativo, a partir da sua interação com os constituintes ativos da Lavanda. Tal modulação farmacológica dos CCTT sugere que, o vegetal apresenta as atividades anticonvulsivante e neuroprotetora, pelo fato de reduzir a ação excitatória desencadeada pelo glutamato. Desta forma, os autores puderam relacionar a atividade do óleo à presença de linalol.

No estudo de BÜYÜKOKUROĞLU e colaboradores (2003) o extrato aquoso seco, preparado a partir das inflorescências secas de *L. angustifolia*, reduziu a neurotoxicidade induzida por glutamato, em camundongos. Os autores atribuíram o efeito às principais substâncias ativas do vegetal, entre as quais, o linalol. Anteriormente, BRUM e colaboradores (2001) verificaram, igualmente, em camundongos, que este terpeno leva à inibição dos receptores pós-sinápticos de glutamato, impedindo a propagação da atividade excitatória decorrente do mesmo neurotransmissor. Desta forma, pode-se relacionar a ação neuroprotetora do linalol com a Lavanda (BRUM et al., 2001; BÜYÜKOKUROĞLU et al., 2003).

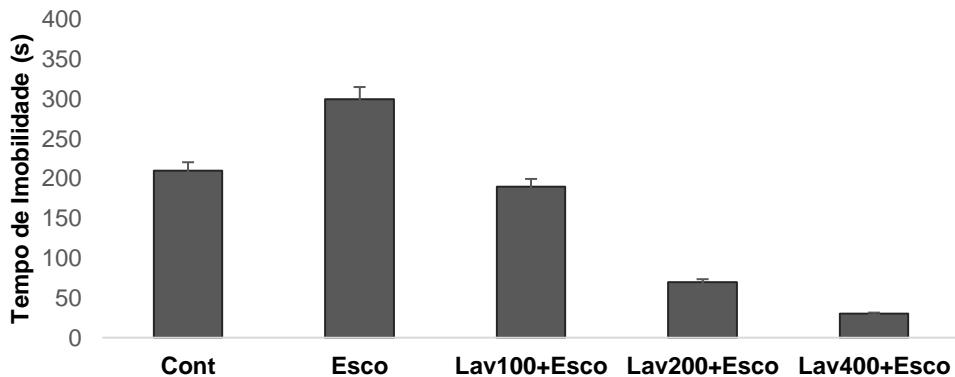
#### 4.6.3 *L. angustifolia* nas desordens depressivas

No Irã, os pesquisadores AKHONDZADEH e colaboradores (2003), avaliaram a atividade antidepressiva do extrato hidroetanólico 50 % obtido de inflorescências secas de Lavanda, em estudo clínico randomizado e duplo cego. Acompanharam

pacientes ambulatoriais, diagnosticados com depressão e com o mínimo de 18 pontos na escala HAM-D, que foram separados, aleatoriamente, em três grupos, tratados da seguinte forma: um grupo com sessenta gotas da tintura de Lavanda e comprimido de placebo; um grupo com comprimido de 100 mg de imipramina e gotas de placebo e outro grupo com comprimido de imipramina e gotas do extrato de Lavanda. Após quatro semanas, os pacientes tratados somente com tintura de Lavanda demonstram pontuação mais elevada (12 pontos) na escala HAM-D quando comparados aos pacientes tratados com imipramina (9 pontos). Contudo, aqueles que receberam o tratamento de imipramina com o extrato, demonstram a maior redução de pontuação na escala (5 pontos), indicando efeito sinérgico da Lavanda associada ao medicamento alopático convencional, mostrando ser de interesse o uso da Lavanda, no tratamento de desordens depressivas leves a moderadas.

Em 2013, o ensaio clínico randomizado de NIKFARJAM e colaboradores com *L. angustifolia* apresentou resultados, igualmente, favoráveis para a utilização da espécie, de forma complementar. O estudo foi realizado com pacientes com cerca de 20 pontos, na escala HAM-D. Estes foram separados em dois grupos. Um recebeu tratamento padrão pela administração de 20 mg de citalopram e outro foi tratado com o medicamento e dois copos do infuso das inflorescências secas de Lavanda (5 g). Após o tratamento, o primeiro grupo teve pontuação 16 na escala HAM-D, enquanto o segundo apresentou 14 pontos. Assim como no estudo da imipramina (AKHONDZADEH et al., 2003), o ensaio com citalopram sugeriu melhora no quadro depressivo, com o uso da Lavanda em associação ao antidepressivo convencional.

A administração I.P. recorrente de escopolamina, antagonista não seletivo de receptores muscarínicos, pode induzir comportamentos depressivos. Estudo *in vivo* de RAHMATI e colaboradores (2017), em camundongos, demonstrou que o tratamento prévio por I.P., com 200 e 400 mg / Kg de extrato hidroetanólico 70 % de partes aéreas secas de Lavanda, dissolvido em solução salina, reduziu o tempo de imobilidade, enquanto a administração isolada de escopolamina teve efeito inverso. Tal resultado sugeriu que a Lavanda apresenta efeitos antidepressivos de maneira dose-dependente (**Figura 5**). A análise dos constituintes do extrato obtido pelos autores demonstrou baixa concentração de monoterpenos, e significativa quantidade de ácido rosmariníco e ácido cafeico, os quais em estudos prévios demonstraram efeitos antidepressivos (TAKEDA et al., 2002).



**Figura 5** - Gráfico comparativo entre os efeitos, em camundongos, da administração isolada de escopolamina (Esco) e do tratamento prévio com diferentes concentrações do extrato hidroetanólico 70 % de *Lavandula angustifolia Mill.* (Lav 100, 200, 400 mg / Kg) e o tempo de imobilidade, em relação ao controle (Cont 0,9 % cloreto de sódio) [RAHMATI et al., 2017].

KIANPOUR e colaboradores (2016) avaliaram o uso do óleo volátil de Lavanda, administrado por meio de Aromaterapia, em mulheres no período pós-parto. A terapia foi conduzida durante quatro semanas, imediatamente após o parto. A cada oito horas, as mulheres inalaram três gotas do óleo volátil após fricção na palma das mãos. A comparação dos resultados com mulheres não tratadas mostrou que estas últimas apresentaram maiores índices de depressão. Assim, o ensaio demonstrou o potencial de prevenção de instauração de desordens depressivas, no período crítico do pós-parto. Os autores relacionaram a ação antidepressiva ao linalol e ao acetato de linalila.

Os mecanismos de ação da atividade antidepressiva do óleo de Lavanda mostraram estar, possivelmente, relacionados à inibição do transportador da serotonina e à indução da neurogênese. Estes dados foram sustentados por estudos realizados com o linalol, isoladamente, o qual demonstrou efeitos semelhantes àqueles das tinturas, dos infusos e do óleo volátil da espécie (LÓPEZ et al., 2017; SÁNCHEZ-VIDAÑA et al., 2019).

Em estudo efetuado, na Espanha, o óleo essencial de Lavanda demonstrou efeito antidepressivo, estando relacionado à interação com os transportadores de serotonina (TSER). No ensaio, avaliou-se o óleo volátil em comparação ao citalopram, o qual se liga ao TSER e inibe o processo de recaptura de serotonina. Verificou-se que o óleo deslocou, significantemente, o fármaco, tendo se ligado ao receptor, de maneira dose-dependente. Desta forma, a inibição exercida permite o acúmulo de serotonina no espaço interneuronal, desencadeando a atividade antidepressiva. O

constituente linalol manifestou efeitos semelhantes àqueles apresentados pelo óleo da Lavanda sobre o receptor, confirmando os resultados obtidos. Em contrapartida, o acetato de linalila não apresentou afinidade pelo transportador de serotonina (LÓPEZ et al., 2017).

Recentemente, SÁNCHEZ-VIDAÑA e colaboradores (2019) avaliaram, por Aromaterapia, os efeitos da inalação do óleo volátil de inflorescências de *L. angustifolia*, na proliferação de células neurais. No ensaio, foram testados quatro grupos de camundongos. O grupo controle foi exposto a algodão saturado com Tween-20 e recebeu injeção subcutânea (s.c.) de propilenoglicol; o grupo da corticosterona foi exposto a algodão saturado com Tween-20, e tratado com injeção s.c de corticosterona, para a indução de comportamentos depressivos e a inibição da neurogênese; o grupo do óleo de Lavanda foi exposto a algodão saturado com solução 2,5 % de óleo volátil de *L. angustifolia*, e recebeu injeção s.c. de propilenoglicol; o grupo experimental foi exposto a algodão saturado com óleo volátil de Lavanda e recebeu injeção s.c. de corticosterona. Os animais deprimidos pela injeção de corticosterona demonstraram supressão da multiplicação celular hipocampal, sustentando uma das hipóteses para a patogenia da depressão. Por sua vez, o grupo experimental, submetido à terapia com o óleo volátil de Lavanda, expressou a reversão da inibição da neurogênese, por meio do aumento no número de células. Os resultados sugeriram potencial proteção hipocampal, por parte do óleo de Lavanda, contra os efeitos supressores da corticosterona.

Considerando que, os medicamentos antidepressivos convencionais apresentam, de forma semelhante, a capacidade de indução da neuroplasticidade, os autores concluíram ser plausível o uso isolado do óleo volátil de Lavanda, em desordens depressivas (SÁNCHEZ-VIDAÑA et al., 2019).

#### 4.7 TOXICIDADE POTENCIAL DA LAVANDA

Na literatura, constataram-se escassos relatos de efeitos adversos graves advindos da administração de *L. angustifolia*, tanto na forma de extrato, quanto de seu óleo volátil o que pode estar associado ao fato de os estudos não acompanharem o tratamento, por período de tempo prolongado (KOULIVAND et al., 2013).

NIKFARJAM e colaboradores (2013) relataram como efeitos indesejáveis a ocorrência de náuseas e de confusão mental, após a ingestão do infuso de Lavanda.

Observou-se a ocorrência de ginecomastia, em meninos entre quatro e dez anos, após a aplicação tópica de produto contendo óleo volátil de Lavanda e de *Melaleuca alternifolia* Cheel.. Após a suspensão da aplicação da formulação, os sintomas cessaram (UNITED KINGDOM<sup>a</sup>, 2011).

Estudo acerca do linalol, componente majoritário da Lavanda, reportou possíveis irritações cutâneas provenientes do contato cutâneo com emplastro contendo o composto, em teste laboratorial. O mecanismo mostrou ser, presumivelmente, dependente da concentração de linalol, sendo que, à concentração de 20 % na formulação, não foi constatada reação adversa enquanto, à concentração de 32 % houve processo alérgico moderado (BICKERS et al., 2003; KOULIVAND et al., 2013).

## 5 DISCUSSÃO

A crescente busca pela medicina alternativa para o tratamento de patologias crônicas, como epilepsia e desordens depressivas, tornou a *Lavandula angustifolia* espécie medicinal de interesse para estudo, tendo em vista o seu uso popular e variedade de aplicações. Os diversos efeitos adversos derivados dos medicamentos antiepilepticos e antidepressivos convencionais concorrem para a busca de novas formas de tratamento, como a Fitoterapia e a Aromaterapia, por seus efeitos mais brandos e propalado reduzido número de reações adversas.

Por meio das demandas previstas na PNPMF e PNPIIC, a Agência de Vigilância Sanitária cumpre seu papel regulatório por promover, à população, o acesso a fitoterápicos seguros, eficazes e de qualidade comprovada. A ANVISA aprova a Lavanda, como tintura, no tratamento da exaustão, da fadiga mental e da insônia. Desta maneira, ensaios clínicos de longa duração, que incluem mais variáveis e que constem de parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos mais rigorosos necessitam ser realizados, a fim de que o óleo volátil e os extratos de Lavanda possam ser aceitos pelo Órgão de Vigilância Sanitária nacional, para o tratamento da epilepsia e da depressão, à semelhança da tintura de Lavanda aceita para os usos mencionados, previamente.

O óleo essencial, o infuso e a tintura de Lavanda são reconhecidos, pela Agência Europeia, para uso, sobretudo, no tratamento dos sintomas leves da ansiedade. Além disto, na Alemanha, há um produto comercializado como

especialidade farmacêutica, o Silexan®, formulado com o óleo volátil e cuja administração é por via oral, sendo padronizado, segundo os teores de dois constituintes do óleo, o linalol e o acetato de linalila. Tal nível de padronização do produto europeu reforça a necessidade de um rígido controle de qualidade e adequada forma de conservação do óleo volátil, para garantir a eficácia e, sobretudo, a segurança dos produtos à base do óleo de Lavanda, tendo em vista a possibilidade de formação de subprodutos ou de conterem substâncias não adequadas ao consumo farmacêutico, por meio de ingestão ou inalação.

A literatura científica consultada mostrou a existência de ensaios farmacológicos e clínicos da *Lavandula angustifolia* para a avaliação das atividades antiepileptica e antidepressiva, tanto do óleo volátil, quanto de extratos desta espécie.

Nos ensaios *in vivo* dos extratos e do óleo volátil para o tratamento, como antiepileptico, mostraram-se eficazes no aumento do tempo de latência e na redução da duração e intensidade da convulsão. Entretanto, o uso alternativo no tratamento antiepileptico é, ainda, pouco investigado, demonstrando a necessidade de ensaios, sobretudo, clínicos, que incluem parâmetros adicionais e sugerindo o uso complementar ao tratamento convencional.

As ações farmacológicas da Lavanda, cientificamente confirmadas, até o momento, foram: inibitória do receptor NMDA de glutamato, bloqueio dos canais de cálcio do tipo T e, possivelmente, neuroprotetora. Desta forma, a atividade excitatória do glutamato é reduzida, permitindo a ação antiepileptica da Lavanda.

Enquanto que, frente ao uso como antidepressivo, estudos clínicos comparativos com imipramina e citalopram, medicamentos frequentemente prescritos para pacientes depressivos, demonstraram que a administração do extrato hidroetanólico e do infuso, em associação a esses fármacos, foi satisfatória, tendo levado à redução de pontuação dos pacientes frente à escala HAM-D, que mede o nível da depressão. Resultados que permitiram inferir que a Lavanda apresenta sinergismo aos medicamentos, usualmente, empregados na depressão. Entretanto, verificou-se que, a administração dos extratos da espécie de forma alternativa, ainda, necessita de confirmação da eficácia.

Ademais, com relação à forma de emprego, o preparo das formas de uso da Lavanda, como o infuso ou a tintura, requerem o preparo e tempo para tanto, o que limita sua aplicação no dia-a-dia, não oferecendo a facilidade de uso como as formas farmacêuticas comuns aos medicamentos convencionais. Desta maneira, entende-se

que o uso destes preparados torna-se mais viável, como tratamento complementar ao alopático. Tais limitações servem de estímulo ao desenvolvimento de fitoterápicos padronizados contendo o extrato de Lavanda, devendo ser testados clinicamente, para oferecer segurança e praticidade às formulações.

As pesquisas clínicas realizadas, até o momento, evidenciaram que, o óleo volátil de *L. angustifolia* administrado, isoladamente, é eficaz na redução de sintomas depressivos. Sendo assim, pode-se dizer que, o óleo de Lavanda, pode ser indicado, de forma alternativa, ao tratamento usual das desordens depressivas, desde que sejam leves a moderadas.

Os mecanismos da ação antidepressiva do óleo volátil de Lavanda mostraram estar relacionados com sua atuação como inibidor de transportadores de serotonina, além de agir como indutor de neurogênese, reduzindo os sintomas das desordens depressivas.

Os artigos sobre a ação antidepressiva da Lavanda, consultados durante a revisão bibliográfica realizada, na redação deste trabalho, trataram de pesquisas embasadas em ensaios realizados, em animais e em humanos, aumentando a confiabilidade dos resultados. Entretanto, considera-se que, ainda, são necessários estudos repetitivos, conclusivos, e de longa duração para confirmar o uso do mesmo, com esta finalidade.

Apesar das atividades terapêuticas atribuídas ao óleo volátil e aos extratos de Lavanda, não existem muitos dados sobre sua toxicidade.

Efeitos adversos severos não foram relatados para *L. angustifolia*, contudo, há relatos da ocorrência de náuseas, confusão mental, irritações cutâneas e ginecomastia, após uso agudo do óleo volátil e do infuso.

O efeito de ginecomastia desencadeado pelo produto contendo óleo volátil de Lavanda e *Melaleuca alternifolia* Cheel., pode estar relacionado à presença do segundo na formulação, devido à sua ação hormonal. Verifica-se, com isto, a necessidade da realização de estudos acerca do emprego do óleo de Lavanda de forma isolada e sob exposição crônica.

Os trabalhos científicos, encontrados na literatura, acerca de *L. angustifolia* no tratamento da depressão e da epilepsia, revelaram limitações quanto à falta de padronização nas análises, a realização de ensaios somente em modelos animais, estudos de curto prazo e carência de trabalhos relacionados à toxicidade da espécie, representando campo amplo para futuras pesquisas.

Adicionalmente, evidenciou-se a necessidade do estabelecimento de especificações técnicas e procedimentos padronizados, não somente na realização das pesquisas científicas, mas também, na obtenção das formas de uso da Lavanda, desde a plantação até a formulação final.

No que tange aos ensaios com a espécie, devem ser considerados os cuidados com o cultivo, a coleta, o preparo do material de análise, aliados àqueles com a metodologia, empregando modelos experimentais distintos, amostragens significantes, realizando ensaios clínicos, além daqueles com a avaliação da composição química de extratos e do óleo avaliados, garantindo resultados fidedignos e que permitam ampliar o seu uso farmacêutico.

E, em relação aos produtos a serem administrados, com finalidade medicinal, valem diretrizes de todos os procedimentos criteriosos, as boas práticas de manipulação e/ou produção, para a obtenção de formulações de qualidade, que garantam a eficácia e segurança ao paciente-consumidor.

A partir de ensaios clínicos padronizados, melhor planejados e executados, haverá maior embasamento científico para que, os Órgãos Regulatórios se sensibilizem e considerem a viabilidade de uso da Lavanda nas desordens, aqui abordadas, trazendo benefícios à saúde da população, que sofre com os efeitos adversos da Farmacoterapia usual.

## 6 CONCLUSÃO

Conforme evidências científicas clínicas o óleo volátil, o infuso e a tintura de *Lavandula angustifolia* Mill., podem ser empregados de forma complementar à Farmacoterapia consagrada para o tratamento antiepiléptico. De forma semelhante, nas desordens depressivas, o infuso e extratos hidroetanólicos de Lavanda são recomendados para o uso complementar. Em contrapartida, o óleo volátil, administrado por inalação, em Aromaterapia, é indicado, como antidepressivo alternativo, nas depressões leves a moderadas. A regulamentação da tintura de *L. angustifolia* pela ANVISA, para o uso farmacêutico, traz importante contribuição e estímulo à aprovação do uso da Lavanda no tratamento da epilepsia e das desordens depressivas e torna fundamental a realização de ensaios mais aprofundados e fidedignos, que possibilitem a melhor avaliação da eficácia e segurança do emprego, nestas patologias, e garantam a qualidade dos produtos, formulados com a Lavanda.

## REFERÊNCIAS

- AKHONDZADEH, S.; KASHANI, L.; FOTOUHI, A.; MOBASERI, M.; MOIN, M.; KHANI, M.; JAMSHID, A.; BAGHALIAN, K.; TAGHIZADEH, M. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. Tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double blind, randomized trial. **Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry**. v. 27, n. 1, p.123-127, 2003.
- ALAOUI, C.; CHEMIN, J.; FECHTALI, T.; LORY, P. Modulation of T-type Ca<sup>2+</sup> channels by lavender and rosemary extracts. **Plos One**. v. 12, n. 10, n.p., 2017.
- ALBERT, P. Why is depression more prevalent in women? **Journal of Psychiatry & Neuroscience**. v. 40, n. 4, p.219-221, 2015.
- ALI, B.; AL-WABEL, N.; SHAMS, S.; AHAMAD, A.; KHAN, S.; ANWAR, F. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. v. 5, n. 8, p.601-611, 2015.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.
- ARZI, A.; AHAMEHE, M.; SARAHROODI, S. Effect of hydroalcoholic extract of *lavandula officinalis* on nicotine-induced convulsion in mice. **Pakistan Journal of Biological Sciences**. v. 14, n. 11, p.634-640, 2011.
- BELETSKY, V.; MIRSATTARI, S. Epilepsy, mental health disorder, or both? **Epilepsy Research and Treatment**. v. 2012, n. 163731, p. 1-13, 2012.
- BIASI, L.; DESCHAMPS, C. Lavanda (*Lavandula spp.*) LAMIACEAE. In: \_\_\_\_\_. **Plantas aromáticas do cultivo à produção do óleo essencial**. Curitiba: Layer Studio Gráfico e Editora Ltda., 2009. cap. 57. p. 79-92.
- BICKERS, D.; CALOW, P.; GREIM, H.; HANIFIN, J.; ROGERS, A.; SAURAT, J.; SIPES, I.; SMITH, R.; TAGAMI, H. A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients. **Food and Chemical Toxicology**. v. 41, n. 7, p.919-942, 2003.
- BRASIL, M.; CARVALHO, J.; CHAGAS, M.; FLECK, M.; GIRIBELA, A.; GUAPO, V.; HELEM, L.; KNUPP, D.; RAMOS, A.; STEIN, A.; TOLEDO, S.; ANDRADA, N. **Depressão unipolar: Diagnóstico**. 2011. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/ans/depressao\\_unipolar-diagnostico.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/ans/depressao_unipolar-diagnostico.pdf). Acesso em: 15 jun. 2019.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPICT-SUS** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 92 p. - (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 136 p.: il. – (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Guia para registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília. 14 mai. 2014. Seção 1, p. 52.

BRASIL<sup>a</sup>. ANVISA. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, Primeiro Suplemento**. 1 ed, Brasília, 2018.

BRASIL<sup>b</sup>. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 17, de 21 de junho de 2018. Regulamenta o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**. 27 jun. 2018; p. 45.

BRASIL<sup>c</sup>. Portaria Nº 702, de 21 de março de 2018. O Ministério da Saúde altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 2 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIc. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 56, 21 mar. 2018. Seção 1, p. 65.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão**: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/saude-mental/depressao>. Acesso em: 16 jun. 2019.

BRUM, L.; ELISABETSKY, E.; SOUZA, D. Effects of linalool on [3H] MK801 and [3H] muscimol binding in mouse cortical membranes. **Phytotherapy Research**. v. 15, n. 5, p.422-425, 2001.

BÜYÜKOKUROĞLU, M.; GEPDIREMEN, A.; HACİMÜFTÜOĞLU, A.; OKTAY, M. The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 84, n. 1, p.91-94, 2003.

CAPUTO, L.; SOUZA, L.; ALLOISIO, S.; CORNARA, L.; FEO, F. *Coriandrum sativum* and *Lavandula angustifolia* essential oils: Chemical composition and activity on central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, n.p., 2016.

CARDIA, G.; SILVA-FILHO, S.; SILVA, E.; UCHIDA, N.; CAVALCANTE, H.; CASSAROTTI, L.; SALVADEGO, V.; SPIRONELLO, R.; BERSANI-AMADO, C.; CUMAN, R. Effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on acute inflammatory response. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2018, n. 1413940, p.1-10, 2018.

CAROBREZ, A. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 25, n. 2, p.52-58, 2003.

CHE, C.; GEORGE, V.; IJINU, T.; PUSHPANGADAN, P.; ANDRAE-MAROBLEA, K. Traditional Medicine. In: MCCREATH, S.; DELGODA, R. **Pharmacognosy: Fundamentals, applications and strategies**. Kingston: Academic Press, 2016. cap. 2. p. 15-30.

COLLIER, A. Neurobiology of psychotic illnesses. In: COPSTEAD, L.; BANASIK, J. **Pathophysiology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. Cap. 48, p. 981.

CORYELL, W. **Transtornos depressivos**. 2016. Disponível em: [https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiquiatricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos#/v1028061\\_pt](https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiquiatricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos#/v1028061_pt). Acesso em: 15 jun. 2019.

DAVID, A.; NICHOLSON, T. Are neurological and psychiatric disorders different? **The British Journal of Psychiatry**. v. 207, n. 5, p. 373-374, 2015.

DELUCIA, R. Antiepilepticos. In: DELUCIA, R. et al (Org.). **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5. ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. Cap. 27. p. 333-343.

DELUCIA, R., PLANETA, C. Farmacologia do sistema nervoso central. In: DELUCIA, R. et al (Org.). **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5. ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. Cap. 23. 284 p.

EPILEPSY SOCIETY. **Epileptic seizures**. Disponível em: <https://www.epilepsysociety.org.uk/epileptic-seizures#.XP7A9ohKhPY>. Acesso em: 06 jun. 2019.

FOKUNANG, C.; NDIKUM, V.; TABI, O.; NGAMENI, B.; GUEDIE, N.; TEMBE-FOKUNANG, E.; TOMKINS, P.; BARKWAN, S.; KECHIA, F.; ASONGALEM, E.; NGOUPAYOU, J.; TORIMIRO, N.; GONSU, K.; SIELINOU, V.; NGADJUI, B.; ANGWAFOR, F.; NKONGMENECK, A.; ABENA, O.; NGOGANG, J.; ASONGANYI, T.; COLIZZI, V.; LOHOUÉ, J.; KAMSU-KUM, L. Traditional Medicine: Past, present and future research and development prospects and integration in the national health system of Cameroon. **African Journal of Tradition, Complementary and Alternative Medicines**. v. 8, n. 3, p.284-295, 2011.

FONSECA, S. **Farmacotécnica de Fitoterápicos**. 2005. Disponível em: [http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot\\_Fitoterapicos.PDF](http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF). Acesso em: 16 set. 2019.

FREIRE, M.; FIGUEIREDO, V.; GOMIDE, A.; JANSEN, A.; SILVA, R.; MAGALHÃES, P.; KAPCZINSKI, F. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 63, n. 4, p.281-289, 2014.

GNATTA, J.; DORNELLAS, E.; SILVA, M. O uso da aromaterapia no alívio da ansiedade. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 24, n. 2, p. 257-263, 2011.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**. v. 30, n. 2, p.374-381, 2007.

GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Antidepressivos. In: DELUCIA, R. et al (Org.). **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5. ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. cap. 25. p. 307-317.

HARLEY, R.; ATKINS, S.; BUDANTSEV, A.; CANTINO, P.; CONN, B.; GRAYER, R.; HARLEY, M.; KOK, R.; KRESTOVSKAJA, T.; MORALES, R.; PATON, A.; RYDING, O.; UPSON, T. Labiateae. In: KUBITZKI, K.; KADEREIT, J. **The families and genera of vascular plants: VII Flowering Plants Dicotyledons**. Berlin: Springer-verlag, 2004. p. 167.

HARLEY, R.; FRANÇA, F.; SANTOS, E.; PASTORE, J. **Lamiaceae** in: Lista de espécies da flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB142>. Acesso em: 12 set. 2019.

HARVARD HEALTH PUBLISHING. **What causes depression?** atualizado 24 jun. 2019, publicado jun. 2009. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/what-causes-depression>. Acesso em: 17 jun. 2019.

HASLER, G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? **World Psychiatry.** v. 9, n. 3, p.155-161, 2010.

HYMAN, S.; CHISHOLM, D.; KESSLER, R.; PATEL, V.; WHITEFORD, H. Mental disorders. In: JAMISON, D.; BREMAN, J.; MEASHAM, A. **Disease control priorities in developing countries.** 2. ed. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development/the World Bank, 2006. Cap. 31. p. 605-625.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behavioral Brain Research.** v. 341, p.79-90, 2018.

KAGEYAMA, A.; UENO, T.; OSHIO, M.; MASUDA, H.; HORIUCHI, H.; YOKOGOSHI, H. Antidepressant-like effects of an aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) in rats. **Food Science and Technology Research.**, v. 18, n. 3, p.473-479, 2012.

KANNER, A. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. **Epilepsy Currents.** v. 6, n. 5, p.141-146, 2006.

KASPER, S.; MÜLLER, W.; VOLZ, H.; MOLLER, H.; KOCH, E.; DIENEL, A. Silexan in anxiety disorders: clinical data and pharmacological background. **The World Journal of Biological Psychiatry,** v. 19, n. 6, p.412-420, 2017.

ISO 3515:2002. Oil of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) Standard. 2018. Apud: KdVRAK, S. Essential oil composition and antioxidant activities of eight cultivars of lavender and lavandin from western Anatolia. **Industrial Crops and Products.** v. 117, p.88-96, 2018.

KIANPOUR, M.; MANSOURI, A.; MEHRABI, T.; ASGHARI, G. Effect of lavender scent inhalation on prevention of stress, anxiety and depression in the postpartum period. **Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research.** v. 21, n. 2, p.197-201, 2016.

KOULIVAND, P.; GHADIRI, M.; GORJI, A. Lavender and the nervous system. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** v. 2013, p.1-10, 2013.

KOUTROUMANIDOU, E.; KIMBARIS, A.; KORTSARIS, A.; BEZIRTZOGLOU, E.; POLISSIOU, M.; CHARALABOPOULOS, K.; PAGONOPOULOU, O. Increased seizure latency and decreased severity of pentylenetetrazol-induced seizures in mice after essential oil administration. **Epilepsy Research and Treatment.** v. 2013, n. 532657, p.1-6, 2013.

KVALSUND, P.; BIRBECK, L. Epilepsy care challenges in developing countries. **Current opinion in neurology.** v. 25, n. 2, p.179-186, 2012.

LERESCHE, N.; LAMBERT, R. T-type calcium channels in synaptic plasticity. **Channels.** v. 11, n. 2, p.121-139, 2016.

LIMA, R.; COSTA, A.; SOUZA, R.; GOMES-LEAL, W. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. **Revista Paraense de Medicina.** v. 21, n. 1, p. 27-31, 2007.

LIU, W.; GE, T.; PAN, Z.; LENG, Y.; LV, J.; LI, B. The effects of herbal medicine on epilepsy. **Oncotarget.** v. 8, n. 29, p.48385-48397, 2017.

LÓPEZ, V.; NIELSEN, B.; SOLAS, M.; RAMIREZ, M.; JAGER, A. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential oil on central nervous system targets. **Frontiers in Pharmacology,** v. 8, n.p., 2017.

LUNGU, C.; CORCIOVA, A.; SPAC, A.; CIOBANU, C.; IVANESCU, B. Evaluation of bioactive compounds from commercial lavender products and comparative histo-anatomical study. **Scientific Annals of Alexandru Ioan Cuza University of Iasi. New Series, Section 2. Vegetal Biology**, v. 60, n. 2, p.11-19, 2014.

LYKETSOS, C.; KOZAUER, N.; RABINS, P. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? **Dialogues in Clinical Neuroscience**. v. 9, n. 2, p.111-124, 2019.

MANCHISHI, S. Recent advances in antiepileptic herbal medicine. **Current Neuropharmacology**. v. 16, n. 1, p. 79-83, 2017.

MESSING, R. Distúrbios do sistema nervoso. In: MCPHEE, S.; GANONG, W. **Fisiopatologia da doença: Uma introdução à medicina clínica**. 5. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda., 2011. Cap. 7. p. 151-153.

MISCHOULON, D. Update and Critique of Natural Remedies as Antidepressant Treatments. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**. v. 36, n. 4, p.789-807, 2009.

NETO, J.; MARCHETTI, R. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 27, n. 4, p.323-328, 2005.

NIKFARJAM, M.; PARVIN, N.; ASSARZADEGAN, N.; ASGHARI, S. The Effects of *Lavandula angustifolia* Mill. Infusion on depression in patients using citalopram: A comparison study. **Iranian Red Crescent Medical Journal**. v. 15, n. 8, p.734-739, 2013.

NOE, K.; LOCKE, D.; SIRVEN, J. Treatment of depression in patients with epilepsy. **Current Treatment Options in Neurology**. v. 13, n. 4, p.371-379, 2011.

OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G.; AKISUE, M. Análise de drogas: Flores. In: **... Farmacognosia: Identificação de Drogas Vegetais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap. 5, p. 118.

PRUSINOWSKA, R.; ŚMIGIELSKI, K. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L). A review. **Herba Polonica**, v. 60, n. 2, p.56-66, 2014.

QURESHI, N.; AL-BEDAH, A. Mood disorders and complementary and alternative medicine: a literature review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 2013, n. 9, p. 639-658, 2013.

RAHMATI, B.; KIASALARI, Z.; ROGHANI, M.; KHALILI, M.; ANSARI, F. Antidepressant and anxiolytic activity of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. **Pharmaceutical Biology**. v. 55, n. 1, p. 958-965, 2017.

RAHMATI, B.; KHALILI, M.; ROGHANI, M.; AHGHARI, P. Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylenetetrazol-induced kindling in male mice. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 148, n. 1, p.152-157, 2013.

RODRÍGUEZ, K.; BENDADIS, S. **Epilepsy and psychological disorders**. 2016. Disponível em: [epilepsy.com/article/2016/11/epilepsy-and-psychological-disorders](http://epilepsy.com/article/2016/11/epilepsy-and-psychological-disorders). Acesso em: 03 jun. 2019.

SÁNCHEZ-VIDAÑA, D.; PO, K.; FUNG, T.; LAU, W.; SO, P.; LAU, B.; TSANG, H. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. **Neuroscience Letters.** v. 701, p.180-192, 2019.

SÃO PAULO (Cidade). Lei Municipal Nº 14.903, de 6 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre a criação do programa de produção de fitoterápicos e plantas medicinais no município de São Paulo e dá outras providências. **Diário Oficial da Cidade de São Paulo**, São Paulo, n. 26, 7 fev. 2009.

SASIDHARAN, S.; CHEM, Y.; SARAVANAN, D.; SUNDRAMM, K.; LATHA L. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines.** v. 8, n. 1, p. 1-10, 2010.

SCHACHTER, S.; SHAFER, P.; SIRVEN, J. **Triggers of seizures.** 2013. Disponível em: <https://www.epilepsy.com/learn/triggers-seizures>. Acesso em: 06 jun. 2019.

SHORVON, S. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia: Official Journal of the International League Against Epilepsy.** v. 52, n. 6, p. 1052-1057, 2011.

SILVEIRA, S.; CUNHA, A.; SECCHI, F.; VERRUCK, S.; KROHN, M.; VIEIRA, C. Composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Cymbopogon winterianus* (citronela), *Eucalyptus paniculata* (eucalipto) e *Lavandula angustifolia* (Lavanda). **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 471-480, 2012.

SKIBISKI, J.; ABDIJADID, S. Barbiturates. **Statpearls Publishing (internet).** 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539731/>. Acesso em: 20 jun. 2019.

SMIGIELSKI, K.; RAJ, A.; KROSOWIAK, K.; GRUSKA, R. Chemical composition of the essential oil of *Lavandula angustifolia* cultivated in Poland. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 12, n. 3, p.338-347, 2009.

SMIGIELSKI, K.; PRUSINOWSKA, R.; RAJ, A.; SIKORA, M.; WOLINSKA, K.; GRUSKA, R. Effect of drying on the composition of essential oil from *Lavandula angustifolia*. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 14, n. 5, p.532-542, 2011.

STAFSTROM, C.; CARMANT, L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine.** v. 5, n. 6, n.p., 2015.

TAKEDA, H.; TSUJI, M.; INAZU, M.; EGASHIRA, T.; MATSUMIYA, T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 449, n. 3, p.261-267, 2002.

THE PLANT LIST. **Lamiaceae.** 2019. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Lamiaceae/#L>. Acesso em: 12 set. 2019.

UNITED KINGDOM<sup>a</sup>. EMA. European Medicines Agency. **Assessment report on *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Mill., flos.** 2011. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-aetheroleum-lavandula-angustifolia-mill-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-aetheroleum-lavandula-angustifolia-mill-flos_en.pdf). Acesso em: 15 jul. 2019.

UNITED KINGDOM<sup>b</sup>. EMA. European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* P. Mill., flos.** 2011. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-flos_en.pdf). Acesso em: 15 jul. 2019.

angustifolia-mill-aetheroleum-lavandula-angustifolia-mill-flos\_en.pdf. Acesso em: 15 jul 2019.

UNITED KINGDOM. EMA. European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum.** 2012. Disponível em: <http://www.e-lactancia.org/media/papers/LavandaOil-DM-EMA2010.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2019.

UNITED KINGDOM. EMA. European Medicines Agency. **Lavender oil.** 2013. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/lavender-oil-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/lavender-oil-summary-public_en.pdf). Acesso em: 30 jun. 2019.

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO. ***Lavandula angustifolia* Mill.** 2019. Disponível em: [https://jb.utad.pt/especie/Lavandula\\_angustifolia](https://jb.utad.pt/especie/Lavandula_angustifolia). Acesso em: 12 set. 2019.

UPSON, T. The taxonomy of the genus *Lavandula* L. In: LIS-BALCHIN, M. **Lavender: The genus *Lavandula*.** London: Taylor & Francis, 2002. p. 2-34.

VERMA, R.; RAHMAN, L.; CHANOTIYA, C.; VERMA R.K.; CHAUHAN, A.; YADAV, A.; SINGH, A.; YADAV, A.K. Essential oil composition of *Lavandula angustifolia* Mill. Cultivated in the mid hills of Uttarakhand, India. **Journal of The Serbian Chemical Society.** v. 75, n. 3, p.343-348, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental and neurological disorders.** 2001. Disponível em: [https://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/en/whr01\\_fact\\_sheet1\\_en.pdf](https://www.who.int/whr/2001/media_centre/en/whr01_fact_sheet1_en.pdf). Acesso em: 10 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO: Traditional Medicine Strategy:** 2014-2023. Hong Kong: WHO, 2013. 78 p. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1). Acesso em: 21 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders.** 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION<sup>a</sup>. **Depression.** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 10 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION<sup>b</sup>. **Disease burden and mortality estimates.** 2018. Disponível em: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html#](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html#). Acesso em: 03 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION<sup>c</sup>. **Mental disorders.** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 03 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION<sup>a</sup>. **Epilepsy.** 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em: 06 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION<sup>b</sup>. **Neurology and public health.** 2019. Disponível em: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/en/). Acesso em: 03 jun. 2019.

XU, Y.; WANG, Z.; YOU, W.; ZHANG, X.; LI, S.; BARISH, P.; VERNON, M.; DU, X.; LI, G.; PAN, J.; OGLE, W. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system. **European Neuropsychopharmacology**. v. 20, n. 6, p.405-413, 2010.

YEUNG, K.; HERNANDEZ, M.; MAO, J.; HAVILAND, I.; GUBILI, J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. **Phytotherapy Research**. v. 32, n. 5, p.865-891, 2018.

YUAN, H.; MA, Q.; YE, L.; PIAO, G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**. v. 21, n. 5, n.p. 2016.

ZHAO, J.; XU, F.; HUANG, H.; JI, T.; LI, C.; TAN, W.; CHEN, Y.; MA, L. Evaluation on bioactivities of total flavonoids from *Lavandula angustifolia*. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 28, p.1245-1251, 2015.

26/09/19 Vivian Ingueiri

---

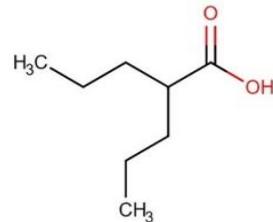
Data e assinatura da aluna

26/09/19 Domingos Etzisch

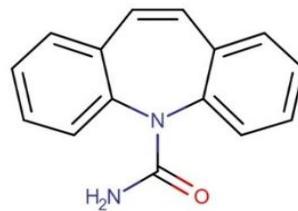
---

Data e assinatura da orientadora

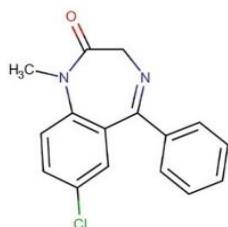
### Principais fármacos antiepilepticos convencionais



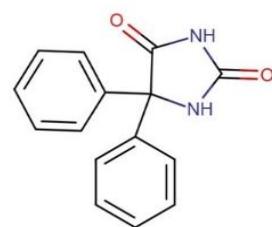
acido valproico



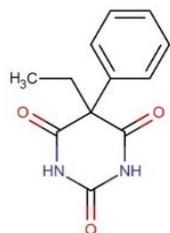
carbamazepina



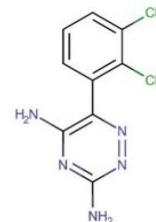
diazepam



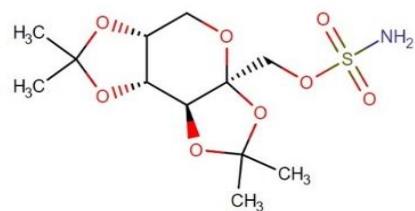
fenitoína



fenobarbital



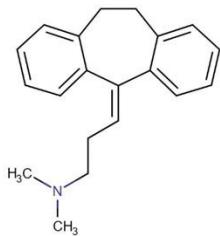
lamotrigina



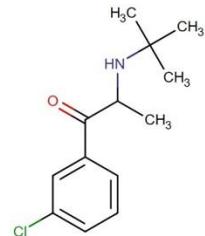
topiramato

[PubChem, 2019]

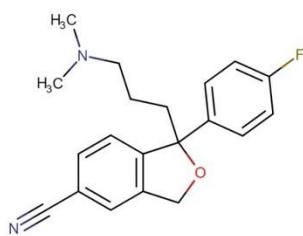
### Principais fármacos antidepressivos convencionais



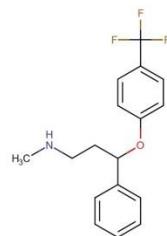
amitriptilina



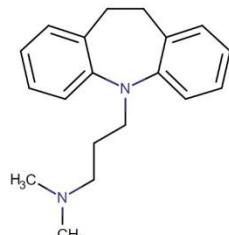
bupropiona



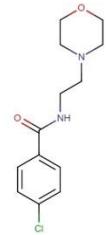
citalopram



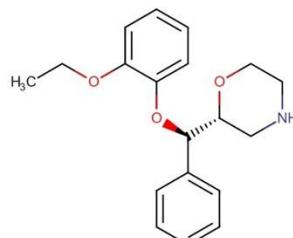
fluoxetina



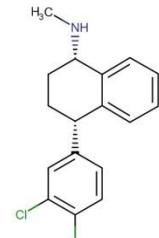
imipramina



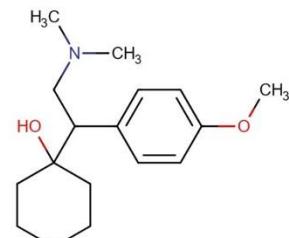
moclobemida



reboxetina



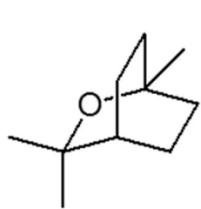
sertralina



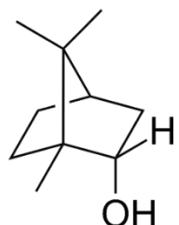
venlafaxina

[PubChem, 2019]

Alguns dos principais constituintes químicos presentes no óleo volátil de *Lavandula angustifolia* Mill.



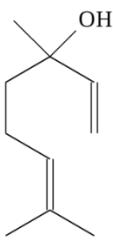
1,8-cineol



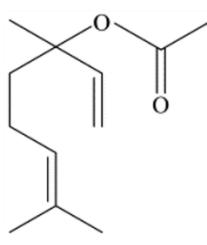
borneol



câncfora



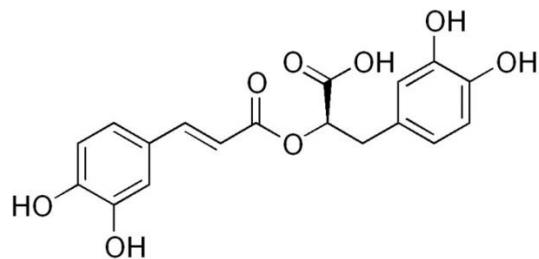
linalol



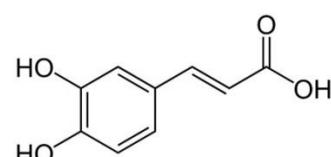
acetato de linalila

[PubChem, 2019]

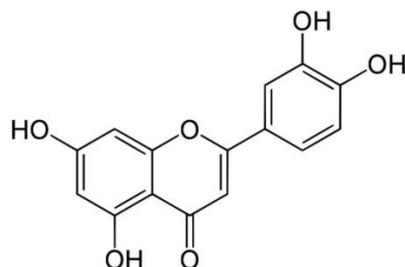
**Constituintes químicos não voláteis de *Lavandula angustifolia* Mill.**



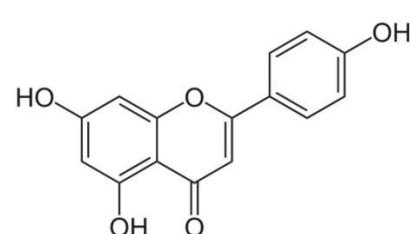
ácido rosmarínico



ácido cafeico



luteolina



apigenina

[PubChem, 2019]