

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

PLANTAS MEDICINAIS ADAPTOGÊNICAS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E
ESTRESSE: UMA REVISÃO DE ESTUDOS DE 2017 A 2024

BRENDA FONTES DE OLIVEIRA

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

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Maria Segunda Aurora Prado

São Paulo

2025

Dedico este trabalho aos meus amigos e familiares pelo apoio e compreensão. A quem ofereceu apoio em forma de presença, carinho e incentivo silencioso. A todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão do mesmo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGIA

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Pandemia COVID-19: Impactos na Saúde Mental Desafios, Estresse e o crescimento das Alternativas Terapêuticas

4.2 Síndrome de Adaptação Geral: Estresse.

4.3 Ansiedade

4.4. Origem dos Adaptógenos: mecanismos de resposta ao Estresse e Ansiedade.

4.5. Plantas adaptogênicas:

4.5.1 Eleutherococcus senticosus (ginseng siberiano)

4.5.2 Withania somnifera (ashwagandha)

4.5.3 Rhodiola rósea (rosa de ouro)

4.6 Ações terapêuticas das plantas adaptogênicas

4.6.1 Estudos Farmacológicos e clínicos com Eleutherococcus senticosus (Acanthopanax senticosus)

4.6.2 Estudos Farmacológicos e clínicos com Withania somnifera

4.6.3 Estudos Farmacológicos e clínicos com Rhodiola rósea

4.6.4 R. Rosea em pacientes com Burnout

4.6.5 Rhodiola Rosea associada a Sertralina

5. CONCLUSÃO

6. REFERÊNCIAS

7. ANEXO

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT – 5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico
AMPK – Proteína Quinase Ativada por AMP
ASH – *Acanthopanax senticosus*
ATP – Adenosina Trifosfato
BDI-II – *Beck Depression Inventory II*
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BOSS I e II – *Burnout Screening Scales*
CFS – *Chalder Fatigue Scale*
CGI – *Clinical Global Impression*
CORT – Corticosterona
DASS-21 – *Depression, Anxiety and Stress Scale – Short Form*
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
EPM – *Elevated Plus Maze*
ES – *Eleutherococcus senticosus*
FDA – *Food and Drug Administration*
GABA – Ácido Gama-Aminobutírico
HAM-A – *Hamilton Anxiety Scale*
HAM-D – *Hamilton Depression Scale*
HHA – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HMPC – Comitê de Produtos Medicinais à Base de Plantas
HPA – Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)
HRV – Variabilidade da Frequência Cardíaca
Hsp70 – *Heat Shock Protein 70*
IEBW – *Improved Elevated Beam Walking*
IL-6 – Interleucina 6
JNK – Proteína N-terminal c-Jun

MBI-D – *Maslach Burnout Inventory*

MFI-20 – *Multidimensional Fatigue Inventory*

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B

NO – Óxido Nítrico

NPY – Neuropeptídeo Y

Nrf2 – Fator Nuclear Eritróide 2 Relacionado ao Fator 2

NSF – *Novelty Suppressed Feeding*

OECD – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

OF – *Open Field*

PHRF-SCL – *Public Health Research Foundation Stress Checklist – Short Form*

PSS – *Perceived Stress Scale*

PSQ-R – *Perceived Stress Questionnaire – Revised*

RMSSD – *Root Mean Square of Successive Differences*

RRA – *Rhodiola rosea*

SAG – Síndrome de Adaptação Geral

SAPKs – Proteínas Quinases Ativadas por Estresse

SNC – Sistema Nervoso Central

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

WS – *Withania somnifera*

RESUMO

OLIVEIRA, B. F. **Plantas Medicinais Adaptogênicas no Tratamento da Ansiedade e Estresse: Uma revisão de estudos de 2017 a 2024.** Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

A pandemia da COVID-19 ressaltou o quanto patologias mentais como estresse e transtornos de ansiedade representam desafios significativos à saúde pública, impactando diretamente na qualidade de vida e no bem-estar das pessoas. Concomitante a esse cenário, cresce o interesse por abordagens terapêuticas naturais, como o uso de plantas medicinais. As plantas adaptogênicas (substâncias que aumentam a resistência não-específica do organismo), são nesse meio uma alternativa que já tem sido tradicionalmente usada para melhoria da resistência ao estresse e restauração do equilíbrio fisiológico (homeostase). O presente trabalho justifica-se pela necessidade de reunir e analisar criticamente os conhecimentos científicos atuais sobre os adaptógenos, avaliando seu potencial terapêutico no tratamento de condições de saúde associadas à modernidade e ao estilo de vida acelerado, tais quais a ansiedade e o estresse. O objetivo foi investigar a eficácia clínica de plantas adaptogênicas no tratamento desses distúrbios, por meio de uma revisão de literatura que abrangeu publicações científicas entre os anos de 2017 e 2024. Foram consultadas bases como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, com critérios de seleção que priorizaram estudos clínicos e farmacológicos sobre as plantas: *Eleutherococcus senticosus*, *Withania somnifera* e *Rhodiola rósea*. A análise considerou mecanismos de ação, efeitos clínicos, posologia, e eventos adversos destas plantas. Os estudos revisados demonstraram que os adaptógenos atuam de maneira complexa e variada, promovendo a modulação do sistema nervoso central, do sistema endócrino, além de apresentarem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Através dessa revisão foi possível observar que as plantas adaptogênicas representam uma alternativa promissora no manejo do estresse e da ansiedade, especialmente no contexto da busca por tratamentos naturais e integrativos. Seu uso racional e baseado em evidências pode complementar intervenções farmacológicas convencionais. Entretanto, ainda faz-se necessário reforçar a robustez dos estudos existentes, assim como fomentar novas pesquisas.

Palavras-chave: Plantas medicinais; adaptogênicas; ansiedade; estresse;

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic highlighted how mental disorders such as stress and anxiety represent significant public health challenges, directly impacting individuals' quality of life and well-being. Alongside this scenario, there has been growing interest in natural therapeutic approaches, including the use of medicinal plants. Among these, adaptogenic plants stand out as an alternative traditionally used to enhance stress resistance and restore physiological balance (homeostasis). This study is justified by the need to gather and critically analyze current scientific knowledge about adaptogens, evaluating their therapeutic potential in treating health conditions associated with modern life and fast-paced lifestyles, such as anxiety and stress. The objective was to investigate the clinical efficacy of adaptogenic plants in the treatment of these disorders through a literature review covering scientific publications from 2017 to 2024. Databases such as PubMed, SciELO, and Google Scholar were consulted, with selection criteria prioritizing clinical and pharmacological studies on the plants *Eleutherococcus senticosus*, *Withania somnifera*, and *Rhodiola rosea*. The analysis considered mechanisms of action, clinical effects, dosage, and adverse events of these plants. The reviewed studies demonstrated that adaptogens act in a complex and diverse manner, promoting modulation of the central nervous and endocrine systems, as well as presenting antioxidant and anti-inflammatory properties. This review showed that adaptogenic plants represent a promising alternative for managing stress and anxiety, especially in the context of growing interest in natural and integrative treatments. Their rational and evidence-based use may complement conventional pharmacological interventions. However, it remains necessary to strengthen the robustness of existing studies and encourage further research.

Keywords: Medicinal plants; adaptogens; anxiety; stress.

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade e o estresse se tornaram condições clínicas cada vez mais presentes na sociedade, este quadro ganhou maiores proporções depois da pandemia de COVID-19. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no primeiro ano da pandemia, os casos de ansiedade, além de outros transtornos mentais, aumentaram cerca de 25% mundialmente, o que acendeu um alerta sobre a necessidade de novas formas de tratamento para essas condições ^[26].

Ao mesmo tempo, cresceu o interesse por produtos naturais e sustentáveis - tanto no meio acadêmico e governamental quanto entre consumidores e na mídia. Isso tem incentivado os consumidores a buscarem terapias que complementem ou até substituam os tratamentos convencionais.^[27] A medicina integrativa tem ganhado espaço nesse cenário, justamente por unir a medicina convencional a práticas alternativas, como o uso de plantas medicinais.

Entre essas plantas, os adaptógenos possuem papel de destaque, pois são conhecidos por ajudar o corpo a lidar com o estresse, equilibrando e promovendo o bom funcionamento do organismo (homeostase) ^[28]. Apesar de serem usados há séculos em sistemas de saúde orientais, apenas recentemente esses compostos naturais começaram a ganhar mais atenção da academia científica por apresentarem efeitos positivos na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e no controle dos níveis de cortisol ^[29].

Neste trabalho, o objetivo foi investigar se essas plantas realmente funcionam no tratamento da ansiedade e do estresse. Para isso, foi realizada uma revisão de estudos publicados entre 2017 e 2024, com foco em três das principais plantas adaptogênicas: *Withania somnifera*, *Rhodiola rosea* e *Eleutherococcus senticosus*. Os artigos foram selecionados a partir de bases científicas como *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect* e Google Acadêmico. A busca priorizou pesquisas clínicas e pré-clínicas, ensaios controlados e randomizados que avaliaram os efeitos das plantas em casos de ansiedade e estresse, assim como em casos crônicos, por exemplo, em pacientes com

Burnout. Foram excluídos estudos fora do período analisado ou que não tinham relação direta com o tema.

Em geral, os estudos mostraram que essas plantas atuam por meio da regulação do eixo HHA e da interação com receptores de glicocorticóides, que estão diretamente ligados à resposta do corpo ao estresse. Além disso, os testes clínicos recentes indicaram que os adaptógenos ajudam a reduzir sintomas de ansiedade e estresse, além de promover poucos eventos adversos ou de baixa relevância. Os resultados promissores demonstram que os adaptógenos podem ser uma alternativa interessante para complementar os tratamentos convencionais ^{[30][31]}.

Ainda assim, a pesquisa também revelou que ainda há muito a ser estudado no campo de uso de medicamentos alternativos. Essa conclusão foi reforçada pela falta de revisões mais completas e atualizadas que sintetizem o conhecimento atual e promovam pesquisas mais profundas que auxiliem a desvendar o mecanismo de ação intrínseco e de forma segura e eficaz, a fim de viabilizar o uso em ampla escala de medicamentos a base de plantas adaptógenas. O uso racional e consciente de medicação deve ser promovido e embasado em dados científicos concretos com a finalidade de evitar eventos prejudiciais à saúde do paciente. Por isso, é fundamental que esses produtos sejam estudados com rigor previamente, e assim analisar a viabilidade da introdução desses como alternativa aos medicamentos convencionais. Desse modo, os adaptógenos poderiam ser prescritos de forma responsável por profissionais de saúde e utilizados com segurança pelos pacientes.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia das plantas medicinais adaptogênicas no tratamento da ansiedade e estresse baseado em estudos publicados entre 2017 e 2024. Para tal, e como objetivos específicos foi necessário analisar e revisar estudos científicos relevantes sobre o uso das plantas *Withania somnifera*, *Rhodiola rosea* e *Eleutherococcus senticosus* no manejo e tratamento de transtornos mentais, ansiedade e situações de estresse ocupacional ou ambiental. Avaliar os

mecanismos de ação e eficácia dessas plantas baseado em evidências clínicas. E observar as dosagens administradas, os eventos adversos, e possíveis interações medicamentosas de cada uma das plantas nos estudos selecionados.

3. METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho consistiu de uma revisão de literatura narrativa, com o objetivo de reunir e analisar criticamente estudos científicos publicados entre os anos de 2017 e 2024. O conteúdo dos estudos abordaram a eficácia clínica de plantas adaptogênicas no tratamento do estresse e da ansiedade. Foram selecionadas, como foco principal da análise, três espécies amplamente estudadas: *Withania somnifera*, *Rhodiola rosea* e *Eleutherococcus senticosus*.

As bases de dados consultadas incluíram PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico. Os descritores utilizados nas buscas foram combinados em português e inglês, como: “*adaptógenos*”, “*plantas medicinais*”, “*ansiedade*”, “*estresse*”, “*Withania somnifera*”, “*Rhodiola rosea*”, “*Eleutherococcus senticosus*”, “*clinical trial*”, “*anxiety*”, “*stress*”, “*adaptogenic plants*”.

Como critério de inclusão foram selecionados os estudos caracterizados como ensaios clínicos e pré - clínicos, que investigaram os efeitos das plantas mencionadas sobre sintomas de estresse, ansiedade ou condições associadas (condições crônicas - *Burnout*, e em associação a outros medicamentos), publicados entre 2017 e 2024, e disponíveis em português ou inglês. Como critério de exclusão, foram descartados para esse estudo os trabalhos duplicados, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos puramente teóricos, ainda estudos que não abordassem diretamente a ação adaptogênica ou os efeitos sobre saúde mental.

A seleção dos artigos foi feita manualmente, com base na leitura do título, resumo e, posteriormente, do texto completo. As informações extraídas dos estudos incluíram: população, tipo de intervenção, posologia, duração do tratamento, desfechos avaliados, resultados e eventos adversos relatados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Pandemia COVID-19: Impactos na Saúde Mental Desafios, Estresse e o crescimento das Alternativas Terapêuticas

A pandemia da COVID-19 revelou uma perspectiva social que intensificou os desafios da saúde mental em nível global. Esse contexto elevou os casos de ansiedade e os quadros de estresse, além de reforçar comportamentos e padrões de pensamento que podem desencadear ou agravar transtornos mentais. Como consequência, houve um aumento na busca por medicamentos controlados e psicofármacos.^[1]

O crescimento no uso de medicamentos para transtornos mentais impulsionou pesquisas sobre os efeitos desses compostos no cérebro. Um estudo realizado no Reino Unido ^[2] revelou a associação entre o uso prolongado de ansiolíticos e alterações funcionais no sistema nervoso central, como a aceleração do desenvolvimento da demência. Esses resultados alarmaram a comunidade acadêmica e fomentaram a busca por alternativas menos danosas ao organismo.

Dessa forma, a simultaneidade entre a pandemia da COVID-19 e o aumento da busca por psicofármacos, somada ao cenário de consumo consciente mencionado anteriormente, não apenas intensifica a procura por abordagens alternativas e complementares para o bem-estar, como também abre oportunidades para ampliar o conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos voltados para o manejo e tratamento da ansiedade e do estresse.

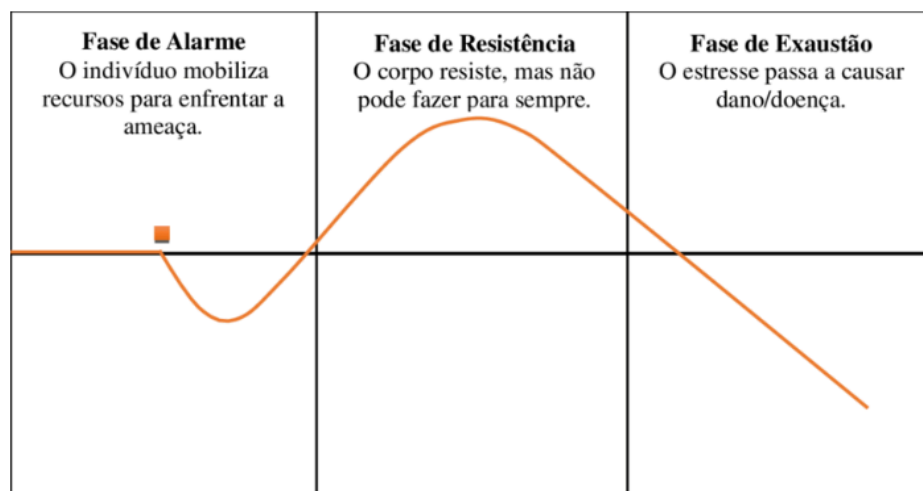
4.2 Síndrome de Adaptação Geral: Estresse

O estresse é uma reação natural do sistema nervoso simpático e estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) como resposta a situações de risco, a evolução do estresse, também chamada de síndrome de adaptação geral (SAG) ocorre em três fases, sendo a primeira a fase de alerta, responsável por elevar os batimentos cardíacos, liberar hormônios como adrenalina e cortisol, e ativar os músculos. Neste

estado de maior vigilância ocorrem as reações fundamentais para que o organismo possa se preparar e lidar com a situação adversa de forma eficaz. ^[3]

A segunda fase é de resistência, a qual estabelece resposta ao agente promotor do estresse e restabelece as funções fisiológicas aos níveis normais. Por fim a fase de exaustão na qual a intensidade ou a duração do estresse é maior do que os níveis aos quais o organismo é capaz de restabelecer, conforme observado na Figura 1. ^[32] Entretanto, a ativação crônica desse mecanismo de sobrevivência é danosa e prejudicial à saúde. ^[4]

Figura 1: Síndrome de Adaptação Geral (SAG) resistência x tempo



Fonte: (Benzoni, 2023(Benzoni, , 2019 Slavich, 2020;Pereira;Cavalcante;Albuquerque, 2018)

4.3 Ansiedade

A ansiedade, assim como o estresse, tem sua resposta natural baseada no estado de alerta. A amígdala cerebral é um centro de processamento de informações, o qual é responsável por avaliar ameaças e desencadear respostas emocionais como a ansiedade. O funcionamento irregular dessa estrutura cerebral, por exemplo em pacientes com Transtorno de ansiedade generalizada (TAG) onde a amígdala pode ser hiperativa, resulta em respostas exageradas e estímulos cotidianos.

Isto é, as respostas ocorrem de forma excessiva, frequentes e desproporcionais ao estímulo, desequilibrando os níveis de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e a noradrenalina, o indivíduo passa a lidar com a ansiedade patológica e pode desenvolver transtornos. Esses transtornos impactam significativamente o comportamento e a qualidade de vida, exigindo diagnóstico clínico e tratamento adequado, que pode incluir psicoterapia e/ou medicamentos - psicofármacos ^[17].

4.4. Origem dos Adaptógenos: mecanismos de resposta ao Estresse e Ansiedade

O termo "adaptógeno" foi introduzido em 1947 pelo cientista soviético Nikolai Lazarev para descrever substâncias que aumentam a resistência não-específica do organismo. Desde então, pesquisas foram desenvolvidas a fim de elucidar o mecanismo de ação desses compostos e sua capacidade de modular o eixo HHA, promovendo respostas equilibradas e adaptáveis a efeitos adversos de agentes físicos e biológicos, como exemplo os agentes que induzem o estado de estresse.^[5] Apesar desses compostos serem utilizados há séculos, o registro do primeiro adaptógeno sintético surgiu apenas em 1970 identificado pelo professor Vladimir Vinogradov.^[5]

Os mecanismos de ação desses compostos são complexos e não inteiramente conhecidos com múltiplos alvos moleculares envolvidos na regulação da homeostase. Entretanto, quando se relaciona a resposta ao estresse, estudos convergem e ressaltam a hipótese de ação dos adaptógenos modulando o eixo HHA, o qual é responsável por hormônios endócrinos do sistema nervoso central (SNC).

O quadro de estresse estimula o eixo HHA neuroendócrino ao *status* de hiperatividade e como consequência há secreção de corticotrofina no hipotálamo, este por sua vez ativa a hipófise que secreta o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e estimula a liberação de hormônios adrenais e neuropeptídeo-Y (NPY).^[6] A secreção aumentada de ACTH e hormônios adrenais observada em situações de estresse é compatível com a proposta de que os adaptógenos atuem restaurando a homeostase por meio da regulação do eixo HHA.

Ainda, o estresse crônico prejudica o feedback negativo do cortisol e compromete a produção de ATP, levando a desequilíbrios hormonais e aumento do NPY. Além disso, ativa a proteína n-terminais c-Jun (JNK), conhecidas como proteínas quinases ativadas por estresse (SAPKs)^[6], que inibe os receptores de glicocorticóides (GR), resultando em níveis persistentemente elevados de cortisol, o que está associado a problemas como fadiga, dificuldade de concentração e prejuízo na memória. Nesses casos os adaptógenos atuam normalizando os níveis de cortisol, inibindo JNK e estimulando a produção de *Heat Shock Protein 70* (Hsp70), que protege contra o bloqueio da produção de ATP, ajudando a restaurar o equilíbrio do organismo diante do estresse.^[6]

Dessa forma é possível que os adaptógenos naturais, sendo abordados neste estudo o *Eleutherococcus senticosus*, a *Rhodiola rosea* e a *Withania somnifera*, possuam um potencial terapêutico significativo e podem vir a ser uma alternativa à medicina convencional, representando uma classe terapêutica que se propõem a causar efeitos adversos menos significativos. Para isso, entretanto, é necessário conhecer a composição dessas plantas, seus mecanismos de ação e então buscar a construção de uma base científica pautada em evidências.^[5]

4.5. Plantas adaptogênicas:

4.5.1 *Eleutherococcus senticosus* (ginseng siberiano):

O *Eleutherococcus senticosus* (ES), também conhecido por *Acanthopanax senticosus*, é uma planta medicinal pertencente à família *Araliaceae*, sua origem vem das regiões do oriente e sul da Rússia, norte da Coreia, Japão e China.^[7] Em sua maioria as partes da planta utilizadas medicinalmente são as raízes, onde se encontra o maior teor de glicosídeos - eleutherosídeos A-G, mas frutos e folhas também são comumente utilizados. Dentre os adaptógenos conhecidos o ES é popularmente indicado para cansaço, fraqueza e astenia (perda anormal de força ou energia), segundo o Comitê de Produtos Medicinais à Base de Plantas (HMPC)^[8] e se utilizado em tratamentos de longa duração.

Um dos primeiros relatórios fitoquímicos a evidenciar a composição do *Eleutherococcus senticosus* foi publicado em 1965 em Vladivostok - Rússia, e os principais compostos foram divididos em eleutherosídeos de A a G. Além disso o extrato de ES apresenta polissacarídeos, lipídeos, compostos fenólicos (eleutheroside B - siringina, ácido clorogênico), cumarinas (isofraxidina), lignanas (sesamina), Flavonóides (quercetina) e terpenos.^[9]

As principais preparações com a raiz seca podem ser resumidas em decocção, tintura, raiz em pó, cápsulas e comprimidos em dosagens que variam de acordo com a apresentação farmacêutica.^[9] Algumas interações medicamentosas podem ser associadas ao uso de ES entre elas a indução de CYP3A4, indução de CYP2C9 e CYP2E1 pelos eleutherosídeos B e E, ainda pode haver interação com digoxina elevando os níveis séricos.^[9]

4.5.2 *Withania somnifera* (ashwagandha):

Withania somnifera (WS) é uma planta da família das *Solanáceas* que pode ser encontrada na África, Ilhas Canárias, sul da Europa, leste do sul da Ásia e Austrália.^[10] A WS é amplamente utilizada na medicina tradicional indiana - Ayurveda, também é conhecida como ginseng indiano ou Ashwagandha, a maioria dos usos atribuídos a essa planta ainda não possuem validação científica e portanto as aplicações mencionadas na medicina ayurvédica são frequentemente envoltas em ceticismo. Ainda assim acredita-se que como adaptógeno os compostos presentes em sua formulação podem ser eficazes ao elevar a resistência ao estresse, à imunidade, e possuir propriedades antioxidantes.^[11]

A composição química da WS teve mais de 35 constituintes identificados, extraídos e isolados. Os constituintes ativos são separados em alcalóides (isopelletierineanaferine, anaferina, cuseohygrina e anahygrina), lactonas esteroidais (withanolides e withaferins), saponinas e os ativos sitoindoside VII e Withaferin-A.^[12]

Uma das preparações mais comuns da planta é na forma de churna, um pó refinado que pode ser misturado com água, manteiga ou mel.^[13] Às interações medicamentosas que envolvem o uso de WS são pouco conhecidas ou não relatadas.

4.5.3 *Rhodiola rósea* (rosa de ouro):

A *Rhodiola rosea* (RRA) é uma planta da família das *crassuláceas*, a área nativa desta espécie é o hemisfério norte subártico e subalpino. É uma suculenta perene e cresce principalmente no bioma temperado. As partes da plantas mais utilizadas são a raiz e o caule, e seus usos estão relacionados ao tratamento da fadiga, depressão, ansiedade e problemas relacionados ao sistema nervoso.^[14] As doses utilizadas de extratos de RRA são variadas e ainda não há evidências que padronizam uma dosagem de maior eficácia, entretanto alguns estudos já conduzidos encontraram respostas com as doses entre 340 mg/dia e 680 mg/dia.^[15]

A composição da RRA possui seis grandes grupos químicos que podem ser divididos em: fenilpropanóides (rosavina, rosina e rosarina), feniletanóides (salidrosideo, rhodiolosideo e p-tirosol), flavonóides (rodicolina, rodionina, rodiosina, acetilrodalquina, tricina e os taninos), monoterpenos (rosiridola e rosaridina), triterpenos (daucosterol, β -sitosterol) e ácidos fenólicos (ácido clorogênico, ácido hidroxycinâmico e ácido gálico).

A maioria das preparações de *R. rosea* são padronizados para níveis específicos dos marcadores rosavina. E os derivados do feniletano e fenilpropano são considerados como os constituintes fundamentais para obtenção das atividades terapêuticas da planta.^[16]

4.6 Ações terapêuticas das plantas adaptogênicas

4.6.1 Estudos Farmacológicos e clínicos com *Eleutherococcus senticosus* (*Acanthopanax senticosus*)

Com o objetivo de investigar a eficácia ansiolítica do *Acanthopanax senticosus* (ASH/ES), o estudo conduzido por Miyazaki et al. (2019) observou os ratos Sprague-Dawley sob os modelos de estresse comportamental e avaliação da atividade

autônômica cardíaca. O ensaio experimental foi realizado em três grupos de animais, um grupo controle e dois grupos de intervenção, estes últimos distribuídos em duas dosagens distintas de ASH 1% e ASH 5%. A dieta dos ratos foram acrescidas de ASH e administradas 1 vez ao dia via oral durante 5 a 7 dias, 30 minutos antes dos testes comportamentais.^[18]

O estudo utilizou-se dos testes de *Novelty Suppressed Feeding* (NSF) e *Improved Elevated Beam Walking* (IEBW) para avaliar o perfil ansiolítico dos ratos Sprague-Dawley e constatou a redução significativa do tempo de latência para início de alimentação em ambiente novo, indicando menor resposta ansiosa ($p < 0,05$), após administração de ASH. Ainda no grupo intervencional ASH 5% houve aumento da atividade parassimpática e redução da atividade simpática, conforme análise da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), sugerindo um efeito modulador sobre o sistema nervoso autônomo. Esses resultados também reforçam o efeito do ASH ao atenuar o aumento da atividade simpática e restaurar a atividade parassimpática, reforçando o perfil ansiolítico observado.^[18]

Como mecanismo de ação o estudo revelou a partir de análises de *Western blot* e imunohistoquímica, realizados no hipocampo, o aumento significativo da expressão de *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), bem como aumento da fosforilação do receptor tirosina quinase (TrkB) e da proteína CREB, elementos centrais na via de sinalização envolvida na neuroplasticidade e na resposta ao estresse.^[18]

Dessa forma os resultados de Miyazaki et al. (2019) revelam um perfil promissor ao elucidar que o mecanismo de ação do ASH ocorre por meio da regulação do sistema nervoso autônomo e da ativação da via BDNF–TrkB no hipocampo. Nenhum efeito adverso relevante foi observado durante o estudo, sugerindo um perfil de segurança favorável ao extrato.

Já no âmbito de estudos realizados em humanos, o ensaio clínico conduzido por Tohda et al. (2020) investigou os efeitos do tratamento de *Eleutherococcus senticosus* em combinação com *Drynaria fortunei* em 31 adultos saudáveis com idades entre 43 e

79 anos. O método de avaliação do estresse utilizado foi através do questionário *Public Health Research Foundation Stress Checklist Short Form* (PHRF-SCL), ferramenta utilizada para medir fatores de estresse psicológico (ansiedade, depressão e irritabilidade) ou físico (fadiga, cansaço, problemas relacionados ao sono)^[19]. A administração do composto ao grupo de intervenção foi realizado nas doses de 203 mg de extrato de folhas de *Eleutherococcus senticosus* e 20 mg de extrato de rizoma de *Drynaria fortunei*, em três cápsulas tomadas uma vez ao dia durante um período de 12 semanas. Os resultados no grupo placebo não apresentou melhora quando comparado aos grupos intervencionais, os quais demonstraram redução significativa no item ansiedade/incerteza quando comparado aos períodos de pré e pós-administrações ($p = 0,022$).^[19]

O estudo sugere, a partir de dados pré-clínicos, que compostos ativos dos extratos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e modular o humor, além de promover melhora cognitiva.^[19] O estudo também aponta tendências de melhora nos escores de depressão/sensação de insuficiência e no escore total de estresse. Por fim, a avaliação de eventos adversos, realizada através da análise de parâmetros sanguíneos, não revelou efeitos colaterais relevantes associados à administração da combinação dos extratos.^[19]

4.6.2 Estudos Farmacológicos e clínicos com *Withania somnifera*

A administração de *Withania somnifera* (WS) em adultos com estresse crônico demonstrou efeitos ansiolíticos significativos, conforme observado por Pandit et al. (2024), ao realizar um ensaio clínico no amostral de 131 adultos com sintomas relacionados ao estresse crônico em diferentes dosagens de extrato padronizado. A metodologia do estudo separou os participantes em quatro grupos: um grupo placebo e três grupos intervenção, estes últimos receberam doses diárias de WS de 125 mg, 250 mg ou 500 mg, respectivamente. O extrato aquoso padronizado de raiz e folha de WS foi administrado durante oito semanas.^[20]

As escalas de eficácia utilizadas nesse estudo foram *Perceived Stress Scale*

(PSS), *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) e *Hamilton Depression Scale* (HAM-D). E os resultados obtidos revelaram reduções nos escores de estresse, ansiedade e depressão nos grupos que consumiram WS, em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$). Após oito semanas, os grupos WS250 e WS500 apresentaram reduções mais acentuadas, sugerindo que a WS possui efeitos dose-dependentes. Como evidência desse dado o estudo traz os escores de ansiedade (HAM-A) que caíram de 16,48 (*baseline*) para 8,98 com WS250 e 9,50 com WS500, contra 15,15 no grupo placebo.^[20]

O mecanismo de ação observado, a partir de biomarcadores do eixo HHA, foi de modulação fisiológica do estresse de modo que os níveis de cortisol plasmático, ACTH e α -amilase salivar foram significativamente reduzidos nos grupos WS após o tratamento ($p < 0,001$). A fim de validar esse dado o estudo utilizou os resultados do grupo WS500, no qual o cortisol reduziu de 11,08 para 7,90 $\mu\text{g/dL}$.^[20] Além disso, observou-se redução significativa nas citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α nos grupos WS250 e WS500, sugerindo um efeito anti-inflamatório e possível contribuição para o equilíbrio neuroimune, frequentemente desregulado em quadros de estresse crônico.^[20]

Dessa forma os resultados de Pandit et al. (2024) reforçam o perfil adaptogênico de *Withania somnifera*, evidenciando que seu mecanismo de ação se dá por meio da modulação do eixo HHA, redução de marcadores inflamatórios e melhora dos sintomas psicológicos associados ao estresse. Não foram observados efeitos adversos graves durante o estudo, e os parâmetros bioquímicos de segurança permaneceram dentro dos limites fisiológicos.^[20]

Ainda nos estudos realizados com WS outro estudo - Smith et al. (2023) - avaliou a suplementação diária de WS por 12 semanas em indivíduos com sobrepeso ou obesidade leve ao conduzir um ensaio envolvendo 120 adultos (homens e mulheres) entre 40 e 75 anos, que apresentavam estresse e fadiga autorreferidos.^[21] Os participantes do estudo foram separados em um grupo intervenção, que recebeu 400 mg/dia de um extrato padronizado da raiz de WS, e um grupo placebo. A administração foi feita duas vezes ao dia, por via oral.

A eficácia da intervenção foi avaliada por PSS e *Chalder Fatigue Scale* (CFS) e constatou, ao final das 12 semanas, que ambos os grupos (WS e placebo) apresentaram reduções significativas no escore de estresse da PSS, porém, sem diferença estatística entre os grupos ($p= 0,867$). Entretanto foi observada uma melhora na atividade autonômica, com aumento significativo da HRV (*Root Mean Square of Successive Differences* - RMSSD), indicando maior atividade parassimpática no grupo WS ($p= 0,003$), enquanto o grupo placebo apresentou redução nessa medida. Essa modulação da HRV sugere um efeito indireto da WS sobre o sistema nervoso autônomo, possivelmente associado à redução da fadiga e à melhor adaptação ao estresse.

Apesar da diferença não ser significativa entre os grupos no desfecho primário de estresse percebido, os dados secundários apontam para uma potencial modulação autonômica da *Withania somnifera*. A suplementação foi bem tolerada, sem efeitos adversos graves, e os parâmetros bioquímicos de segurança permaneceram dentro da normalidade ao longo do estudo.^[21]

Complementando esses achados, Lopresti et al. (2019) apresenta resultados relevantes que reforçam o potencial da *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) como agente ansiolítico e modulador do estresse, apesar de não evidenciar achados radicalmente distintos dos demais estudos clínicos analisados. Neste ensaio clínico realizado em 60 adultos com estresse leve, foram administrados 240 mg/dia de um extrato padronizado de *Ashwagandha* por 60 dias. Os resultados mostraram reduções estatisticamente significativas nos escores de ansiedade (HAM-A) e tendência de melhora nos sintomas avaliados pela escala *A Depression, Anxiety and Stress Scale - Short Form* (DASS-21). O estudo reforça o achado sobre o mecanismo de ação da WS ao exercer seus efeitos ansiolíticos por meio da modulação do eixo HHA, possivelmente associado à redução da reatividade ao estresse. Não foram relatados efeitos adversos relevantes, e a adesão ao tratamento foi elevada.^[22]

4.6.3 Estudos Farmacológicos e clínicos com *Rhodiola rósea*

Quanto aos estudos conduzidos com *Rhodiola Rosea* é possível observar o estudo de Dinél et al. (2019) conduzido em camundongos Balb/c machos, uma linhagem reconhecidamente sensível ao estresse, para avaliar os efeitos de *R. rosea* no estresse agudo leve. O ensaio experimental constituiu dois grupos de animais - um grupo controle e um grupo de intervenção (HRE 5 g/kg) - submetidos a suplementação administrada uma vez ao dia, via oral, durante 14 dias consecutivos, de forma que volume fosse ajustado ao peso corporal dos animais.^[23]

Os efeitos antiestresse avaliados utilizaram o protocolo combinado de *Open Field* (OF) e *Elevated Plus Maze* (EPM), ambos conhecidos por induzirem estresse leve e comportamento ansioso em roedores. A resposta fisiológica ao estresse foi medida através da concentração plasmática de corticosterona antes e após o desafio estressor, separados em períodos de 30, 60 e 90 minutos. Após o período final de 90 minutos houve coleta do hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala para análise da expressão de genes relacionados à resposta ao estresse.^[23]

Os resultados apresentados revelam que o extrato de *R. Rosea* reduziu significativamente o pico de corticosterona observado 30 minutos após a exposição ao estresse agudo ($p < 0,01$), comparando-se favoravelmente ao grupo controle. Além disso, foram observadas alterações positivas na expressão de genes relacionados à estrutura neuronal, resposta ao estresse oxidativo, regulação do eixo HHA e ritmo circadiano, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal, indicando um mecanismo de ação com efeito modulador no sistema de resposta ao estresse.^[23] Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no comportamento ansioso durante os testes OF e EPM entre os grupos, a redução da corticosterona e a regulação gênica sugerem que o extrato pode contribuir para uma maior resiliência frente ao estresse, modulando a resposta fisiológica sem necessariamente alterar o comportamento ansioso de forma imediata. Não foram relatados efeitos adversos relevantes durante o período de intervenção.^[23]

Com o objetivo de observar os efeitos da *R. Rosea* em humanos, o estudo conduzido por Lekomtseva et al. (2017) utilizando *Rhodiola rosea* (extrato WS® 1375) para redução de estresse e sintomas associados, foi realizado com 100 pacientes adultos (31 homens e 69 mulheres), com idade média de $37,8 \pm 9,5$ anos. Os participantes do estudo apresentavam sintomas de fadiga prolongada ou crônica e o ensaio clínico foi conduzido durante 8 semanas. O grupo intervencional recebeu a administração oral de 400 mg/dia do extrato WS divididos em duas doses sendo uma antes do café da manhã e uma antes do almoço.^[24]

O perfil dos efeitos antiestresse e de melhora emocional foi avaliado através do *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20), o *Perceived Stress Questionnaire* (PSQ-R), o *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) e a *Clinical Global Impression* (CGI). As avaliações revelaram a redução do estresse com diminuição de 41,8% no escore total do PSQ-R; ($p < 0,0001$) e melhora dos sintomas de fadiga geral e mental a partir da primeira semana de tratamento, com manutenção e progressão dos efeitos até a oitava semana.^[24] Os resultados de Lekomtseva et al. (2017) sugerem que a *Rhodiola rosea* atua como um potente modulador do estresse e da fadiga, com impacto positivo sobre sintomas emocionais relacionados. O estudo também evidenciou um perfil de segurança favorável, com poucos eventos adversos, de leve intensidade e sem relação direta com o extrato administrado.^[24]

4.6.4 R. Rosea em pacientes com *Burnout*

Para uma perspectiva mais específica sobre o uso de *Rhodiola rosea*, destaca-se o estudo conduzido por Kasper e Dienel (2017). Focado em pacientes com sintomas clínicos de *Burnout* moderado, o estudo se baseou nas escalas *Maslach Burnout Inventory* (MBI-D) e *Burnout Screening Scales* (BOSS I e II), e avaliou as respostas de homens e mulheres com idades entre 30 e 60 anos.^[25] Os resultados revelaram uma melhora significativa, com redução da "exaustão emocional" e da "despersonalização" no MBI-D, sendo essas mudanças detectadas na primeira semana de tratamento, um contraste importante em relação a fármacos psicoativos convencionais que geralmente demoram de 2 a 4 semanas para apresentar efeito.

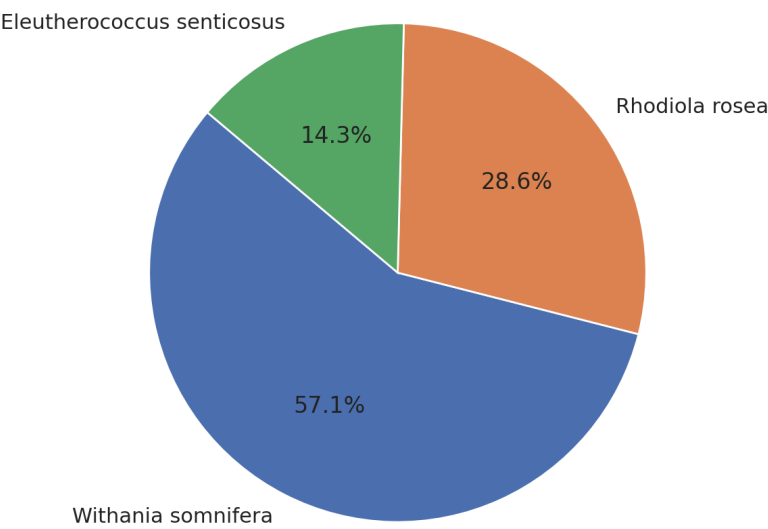
Além disso, o estudo reportou uma baixa incidência de eventos adversos (0,015 eventos por dia observado), todos de grau leve a moderado, com apenas cinco eventos considerados possivelmente relacionados ao extrato (leve cefaleia, náusea e tontura leve).^[25]

4.6.5 *Rhodiola Rosea* associada a Sertralina:

O estudo de Gao et al. (2020) avaliou a associação entre *Rhodiola rosea* e o ansiolítico convencional sertralina no tratamento do transtorno depressivo maior leve a moderado (MDD) utilizando 100 participantes, com idades entre 18 e 50 anos, e divididos em três grupos (grupo 1: sertralina + placebo; grupo 2: sertralina + *Rhodiola* 0,6 g/dia; e grupo 3: sertralina + *Rhodiola* 0,3 g/dia) administradas durante 12 semanas. A posologia consistia em três cápsulas diárias em combinações variáveis. Os grupos que receberam *Rhodiola rosea* apresentaram reduções significativamente maiores nos escores de depressão (HAM-D, BDI e CGI-C) já na sexta semana, com efeito sustentado até a décima segunda semana, revelando um perfil dose-dependente, pois o grupo que recebeu 0,6 g/dia demonstrou maior eficácia que o grupo de 0,3 g/dia.^[34] Além disso, a incidência de eventos adversos foi menor nos grupos tratados com *Rhodiola* (3 a 6 eventos) em comparação ao grupo sertralina + placebo (aproximadamente 19 eventos).^[34] Embora o estudo tenha focado em depressão, os resultados sugerem que a associação com *Rhodiola rosea* poderia também beneficiar pacientes com transtornos de ansiedade, melhorando a eficácia e a tolerabilidade da sertralina. Hipótese que, embora necessite de investigação específica, revela um campo de ação inexplorado.

Destarte, o presente estudo reuniu por meio de levantamento bibliográfico e análise de ensaios clínicos, um conjunto de dados científicos sobre a ação de plantas adaptogênicas no tratamento do estresse e da ansiedade. A distribuição dos estudos selecionados em relação a cada planta de estudo por ser visualizada na Figura 1, enquanto a Tabela 1 contém os dados descritivos relativos a cada estudo.

Figura 1: Distribuição dos Estudos por Planta Adaptogênica



Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 1: Comparativo de estudos clínicos com *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Eleutherococcus senticosus* (Ginseng Siberiano) e *Rhodiola rósea*.

Estudo/ Autores	Condição Investigada	População (n /perfil)	Intervenção	Duração	Resultados Principais	Observações
Miyazaki et al. (2019)	Ansiedade e estresse (modelo animal)	Ratos Sprague-Da wley	ASH 1% e 5%, dieta oral 1x/dia	5 - 7 dias	Redução da latência para alimentar-se em ambiente novo; ↑ ativ. parassimpático co;	Ação ansiolítica ↑BDNF, TrkB no hipocampo

					↓ ativ. simpático	
Tohda et al. (2020)	Estresse psicológico em adultos saudáveis	31 adultos (43-79 anos)	203 mg de ASH + 20 mg D. fortunei, 1x/dia	12 sem.	Redução significativa de ansiedade/inerteza (p=0,022)	Compostos atravessam BHE; Sem eventos adversos relevantes
Pandit et al. (2024)	Estresse crônico e ansiedade	131 adultos com estresse crônico	WS - 125, 250, 500 mg/dia	8 sem.	↓PSS, HAM-A, HAM-D, cortisol, ACTH e citocinas inflamatórias	Efeito dose-dependente; Sem eventos adversos observáveis
Smith et al. (2023)	Estresse e fadiga em adultos com sobrepeso	120 adultos (40-75 anos)	WS - 400 mg/dia	12 sem.	↓Fadiga, ↑HRV;	Sem efeito significativo em PSS; Alta tolerância
Lopresti et al. (2019)	Estresse leve e ansiedade	60 adultos saudáveis	WS - 240 mg/dia	60 dias	↓HAM-A, ↓cortisol, ↓DHEA-S; tendência de ↓DASS-21	Alta adesão; Ação via modulação HHA;
Dinel et al. (2019)	Estresse leve induzido em roedores	Camundongos Balb/c	RRA - (HRE) 5 g/kg/dia, oral	14 dias	↓Corticosterona (p<0,01), ↑expressão gênica reguladora de estresse	Efeito fisiológico sem alteração comportamental clara;
Lekomtseva et al. (2017)	Estresse e fadiga crônica	100 adultos (31M, 69F), média 37,8 anos	RRA - (WS®1375) 400 mg/dia	8 sem.	↓PSQ-R (41,8%), melhora em fadiga geral/mental	Melhora desde a 1ª semana; poucos eventos leves não relacionados

Kasper & Dienel (2017)	<i>Burnout</i> moderado	Adultos (30–60 anos), com <i>burnout</i> clínico	RRA - (dose não específica)	Semanal	↓Exaustão emocional e despersonalização na 1ª semana	Efeito rápido vs psicofármacos; eventos leves e raros (0,015/dia)
------------------------	-------------------------	--------------------------------------------------	-----------------------------	---------	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

Fonte: Elaboração Própria.

A Tabela 2 apresenta os principais compostos ativos das plantas analisadas, seus efeitos clínicos e mecanismos de ação propostos. Assim como, dados sobre o perfil de segurança das intervenções, com foco na frequência e gravidade dos eventos adversos observados nos estudos acima.

Tabela 2: Efeitos Farmacológicos e Perfil de Segurança das Plantas Adaptogênicas

Planta	Efeitos Relevantes	Mecanismos de Ação	Eventos Adversos Observados	Gravidade dos Eventos
<i>Withania somnifera</i> (Ashwagandha)	↓Estresse, ansiedade, cortisol, fadiga; ↑vitalidade, sono;	Modulação do eixo HHA; ↑Atividade parassimpática (HRV); Ação antioxidante e anti-inflamatória; Influência nos receptores GABA e serotonina	Nenhum evento adverso grave; em alguns casos leves desconfortos gastrointestinais	Leves ou ausentes

<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Ginseng Siberiano)	↑Resistência ao estresse, Melhora do desempenho físico e mental	Atuação sobre o eixo HHA; Estimulação do SNC; Modulação imunológica	Cefaleia, insônia, agitação (raros, geralmente com altas doses)	Leves
<i>Rhodiola rósea</i>	↓Fadiga, ansiedade e cortisol; ↑Desempenho mental e físico	Regulação do eixo HHA; ↑Neurotransmissores (serotonina, dopamina, norepinefrina); Possível ação;	Irritabilidade, secura na boca, insônia (raros); leve cefaleia, náusea e tontura leve	Leves e autolimitados

Fonte: Elaboração Própria.

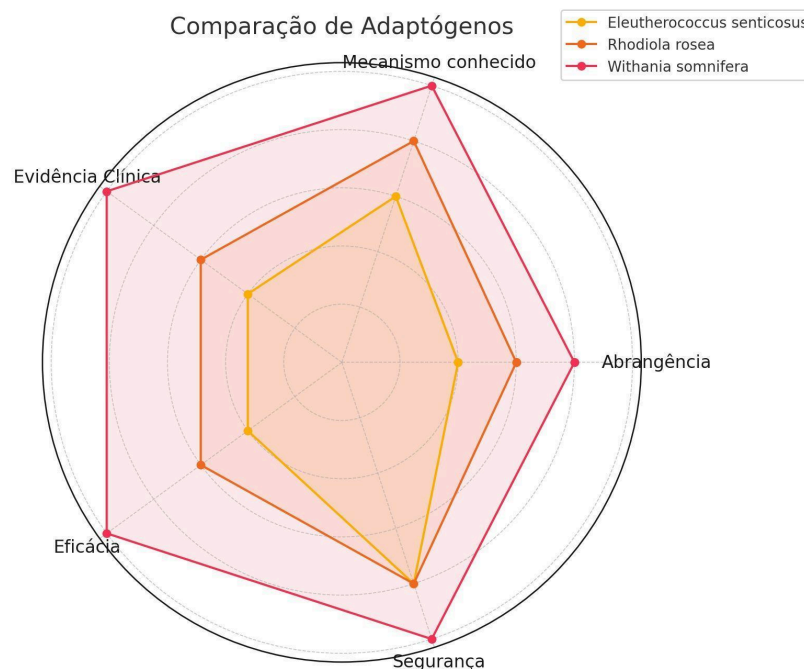
Os estudos analisados revelaram que os extratos padronizados das plantas adaptogênicas possuem efeitos farmacológicos ativos. Seus mecanismos de ação atuam no eixo HHA, auxiliam a regulação do sistema nervoso autônomo, além de atuar contra processos inflamatórios ou promovem interação com receptores de neurotransmissores. Os efeitos observados ajudam a entender melhor como as plantas agem no organismo, além disso, o perfil de segurança apresentado revelou poucos eventos adversos, maior facilidade de adesão ao tratamento, e abriu precedentes para o uso combinado com psicofármacos. A fitoterapia, nesse sentido, aparece como uma alternativa ou um complemento promissor para o tratamento da ansiedade, depressão e efeitos do estresse no dia a dia, oferecendo maior opção de escolha sem prejudicar a qualidade da terapêutica.

Entre as plantas estudadas, a *Withania somnifera* foi a que apresentou os resultados mais consistentes, tanto no tratamento do estresse quanto da ansiedade. Os

estudos com WS mostraram efeitos clínicos recorrentes, poucos eventos adversos e de baixa intensidade, além de mecanismos de ação bem definidos. A *Rhodiola rosea* apresentou resultados voltados principalmente para a redução da fadiga e da exaustão emocional, especialmente em contextos de estresse no trabalho, mas revela ainda uma lacuna pela falta de estudos clínicos que avaliem sua ação de forma direta e específica para transtornos de ansiedade. Por sua vez, o *Eleutherococcus senticosus* mostrou resultados mais discretos, com menor respaldo científico até então, e principalmente menos específicos para os transtornos de ansiedade.

Esses resultados permitiram a comparação de desempenho geral das três plantas, observado na Figura 2, em cinco dimensões sendo elas: eficácia clínica, segurança, abrangência dos efeitos, clareza nos mecanismos de ação e evidência científica disponível.

Figura 2: Comparação de desempenho geral entre as plantas de estudo



Fonte: Elaboração Própria.

Apesar dos achados promissores, é importante reconhecer que houve limitações nos estudos revisados pois, em muitos casos, o número de participantes foi reduzido, dificultando a generalização dos resultados. Os períodos de tratamento nos estudos intervencionais foram curtos, em média entre 4 e 12 semanas, impedindo conclusões robustas quanto ao uso a longo prazo. Outro ponto relevante observado foi a falta de diversidade nas amostras, pois a maioria dos participantes eram jovens adultos ou de meia-idade, com poucos estudos voltados a idosos, adolescentes ou pessoas com outras condições psiquiátricas. Todos esses dados corroboram para evidenciar que os estudos conduzidos até o período avaliado (2024) ainda não são suficientes para embasar o uso oficial e amplamente distribuídos no tratamento de transtornos de ansiedade ou estresse. Ainda assim, o potencial apresentado possibilita maiores investimentos na área a fim de abranger em seu total os mecanismos de ação dessas plantas.

5. CONCLUSÃO

Os dados obtidos dos estudos analisados indicam que os extratos padronizados de plantas adaptogênicas possuem efeitos promissores no manejo do estresse e da ansiedade. Para a *Withania somnifera*, os dados foram bem fundamentados e os resultados clínicos mais consistentes e seguros, proporcionando uma posição de destaque para alternativas terapêuticas que a utilizem. As outras espécies, como *Rhodiola rosea* e *Eleutherococcus senticosus*, embora também tenham demonstrado benefícios, são menos sólidas quanto a evidências científicas e necessitam de estudos clínicos mais robustos e, neste caso, direcionados especialmente ao tratamento de transtornos ansiosos.

De forma geral, os achados fortalecem o potencial da fitoterapia como alternativa e complemento aos tratamentos convencionais em saúde mental, reforçando o uso dessas plantas como alternativas aos medicamentos convencionais de forma encorajadora. Mas sua aplicação segura exige cautela e o desenvolvimento de mais estudos na área.

6. REFERÊNCIAS

[1] Pesquisa aponta aumento do uso de psicofármacos na pandemia. **Agência FioCruz de notícias**. Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais, ano 2024, 18 Jan. 2024. Seção saúde e ciência para todos. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-aponta-aumento-do-uso-de-psicofarmacos-durante-pandemia>

[2] Shi, Y., Cui, M., Ochs, K., Brendel, M. Strübing, F. L., Briel, N., Eckenweber, F. et al. **Long-term diazepam treatment enhances microglial spine engulfment and impairs cognitive performance via the mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO)**. *Nature Neuroscience* 25, 317–329 (2022). DOI: 10.1038/s41593-022-01013-9

[3] Ballone, J. Geraldo. Estresse, ansiedade e esgotamento. **Revista eletrônica de Divulgação científica em neurologia**. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. Universidade estadual de Campinas, São Paulo, ano 2012. Seção Cerebro e Mente Disponível em: <https://www.cerebromente.org.br/n11/doencas/estresse.htm>

[4] Understanding the stress response. Revisado por Lewine, H. E. **Harvard Health Publishing** ano 2024, 03 Abr. 2024. Harvard Medical School, Massachusetts, Estados Unidos. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-the-stress-response>

[5] Todorova, V., Ivanov, K., Delattre, C., Nalbantova, V., Karcheva-Bahchevanska, D., & Ivanova, S. **Plant Adaptogens-History and Future Perspectives**. 2021. *Nutrients*. 2021 vol. 13 ed. 8, art. 2861. Seção Phytochemicals and Human health. Publicado em 20 Ago. 2021. DOI: 10.3390/nu13082861

[6] Panossian, A. G.; Efferth, T.; Shikov, A. N.; Pozharitskaya, O. N.; Kuchta, K.; Mukherjee, P. K.; Banerjee, S.; Heinrich, M.; Wu, W.; Guo, D.; Wagner, H. **Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology**

of stress - and aging - related diseases. Wiley online library, Medicinal Research Reviews vol. 41, pag. 630-703 Figure 6. DOI: 10.1002/med.21743

[7] Zokirov, K.Z. (1993) **Plant Resources of the USSR: Flowering Plants, Their Chemical Composition, Use.** Family of Asteraceae. Nauka, St. Petersburg. 352 p.

[8] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Eleutherococci radix - herbal medicinal product.** *European Medicines Agency* - EMA Londres, 2014. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>

[9] Bokelmann, J. M. **Eleuthero/Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus/Acanthopanax senticosus*).** *Elsevier eBooks*, p. 327–333, 01 jan. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/355086211_EleutheroSiberian_ginseng_Eleutherococcus_senticosusAcanthopanax_senticosus

[10] Royal Botanic Gardens, Kew. ***Withania somnifera* (L.) Dunal**, *Plants of the World Online*. Kew Science. Disponível em: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:821709-1/general-information>

[11] Singh, N., Bhalla, M., de Jager, P., & Gilca, M. **An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda.** *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, v. 8, n. 5 supl., p. 208–213, 2011. DOI:10.4314/ajtcam.v8i5s.9

[12] Mishra, L. C., Singh, B. B., & Dagenais, S. **Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review.** *Alternative Medicine Review*, v. 5, n. 4, p. 334–346, Ago. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10956379/>

[13] Ministry of Ayush (Índia), Government of Índia. **Ayurvedic Standard Treatment Guidelines.** In: Nesari, M. V (org). 1^a ed. p. 1- 356. 2017. http://namayush.gov.in/sites/all/themes/webcms/images/org_str/ASTG_Book.pdf

[14] Marques, F. E. A., Oliveira F. M. P., Macedo, I. **Estudo da atividade farmacológica do extrato de rhodiola rósea I: uma revisão integrativa.** *Bio-Farm Journal of biology & Pharmacy and Agricultural Management* vol. 15 ed. 3 pag 295 - 305. Disponível em: <https://revista.uepb.edu.br/BIOFARM/article/view/2164/1758>

[15] Darbinyan, V., Aslanyan, G., Amroyan, E., Gabrielyan, E., Malmström, C., & Panossian, A. **Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression.** *Nordic Journal of Psychiatry*, v. 61, n. 5, p. 343–348, 2007. DOI:10.1080/08039480701643290.

[16] Sequeira, E. B.. **Plantas com ação adaptogênica usadas no combate ao stress: Panax ginseng e Rhodiola rosea.** 2013. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/32316/1/Monografia%20Eliana%20Sequeira.pdf>.

[17] Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. **Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication.** *Arch Gen Psychiatry* 62(6):617-627, 2005. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617

[18] Miyazaki, S., Oikawa, H., Takekoshi, H., Hoshizaki, M., Ogata, M., & Fujikawa, T. **Anxiolytic effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS occur via regulation of autonomic function and activate hippocampal BDNF–TrkB signaling.** *Molecules*, v. 24, n. 1, p. 132, 2019. DOI: 10.3390/molecules24010132

- [19] Tohda, C., Matsui, M., Inada, Y., Yang, X., Kuboyama, T., Kimbara, Y., & Watari, H. **Combined treatment with two water extracts of *Eleutherococcus senticosus* leaf and rhizome of *Drynaria fortunei* enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study in healthy adults.** *Nutrients*, v. 12, n. 2, p. 303, 2020. DOI: 10.3390/nu12020303.
- [20] Pandit, S., Srivastav, A. K., Sur, T. K., Chaudhuri, S., Wang, Y., & Biswas, T. K. **Effects of *Withania somnifera* extract in chronically stressed adults: a randomized controlled trial.** *Nutrients*, v. 16, n. 9, p. 1293, 2024. DOI: 10.3390/nu16091293
- [21] Smith, S. J., Lopresti, A. L., & Fairchild, T. J. **Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, v. 37, n. 11, p. 1091–1104, 2023. DOI: 10.1177/02698811231200023.
- [22] Lopresti, A. L., Smith, S. J., Malvi, H., & Kodgule, R.. **An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Medicine*, v. 98, n. 37, p. e17186, 2019. DOI: 10.1097/md.00000000000017186.
- [23] Dinel, A. L., Guinobert, I., Lucas, C., Blondeau, C., Bardot, V., Ripoche, I., Berthomier, L., Pallet, V., Layé, S., & Joffre, C. **Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract.** *Food Science & Nutrition*, v. 7, n. 11, p. 3827–3841, 2019. DOI: 10.1002/fsn3.1249
- [24] Lekomtseva, Y., Zhukova, I., & Wacker, A. ***Rhodiola rosea* in subjects with prolonged or chronic fatigue symptoms: results of an open-label clinical trial.** *Complementary Medicine Research*, v. 24, n. 1, p. 46–52, 2017. DOI:10.1159/000457918.

[25] Kasper, S.; Dienel, A. **Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with *Rhodiola rosea* extract in patients suffering from *burnout* symptoms.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 13, p. 889–898, 2017. DOI:10.2147/ndt.s120113.

[26] **COVID-19 Pandemic Triggers 25% Increase in Prevalence of Anxiety and Depression Worldwide.** World Health Organization. 02 Mar. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>.

[27] PACHECO, Paulo Henrique Burguesi. **As vertentes do consumo sustentável: um estudo comparativo entre consumidores com formação ambiental e consumidores comuns.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2016. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/d419719e-ed8d-4185-b710-85878933e22c/PauloTCC.pdf>

[28] Panossian, A.; Wikman, G. **Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity.** *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, v. 3, n. 1, p. 188–224, 2010. DOI:10.3390/ph3010188.

[29] Ishaque, S., Shamseer, L., Bukutu, C., & Vohra, S. ***Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 12, p. 70, 2012. DOI:10.1186/1472-6882-12-70

[30] Chandrasekhar, K., Kapoor, J., & Anishetty, S. **A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults.** *Indian Journal of Psychological Medicine*, v. 34, n. 3, p.

255–262, 2012. DOI:10.4103/0253-7176.106022.

[31] Mao, J. J., Xie, S. X., Zee, J., Soeller, I., Li, Q. S., Rockwell, K., & Amsterdam, J. D. (2015). **Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial.** *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 22(3), 394–399. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.01.010

[32] Pereira, H.A., Cavalcante, C.E., Albuquerque, R.D. **Coping: um estudo sobre o estresse e suas estratégias de enfrentamento em uma multinacional em João Pessoa/PB.** *Qualitas Revista Eletrônica*, v. 19, p. 52, 2020. DOI:10.18391/req.v19i2.3034.

[33] Mao, J. J., Li, Q. S., Soeller, I., Xie, S. X., & Amsterdam, J. D. (2014). **Rhodiola rosea therapy for major depressive disorder: a study protocol for a randomized, double-blind, placebo- controlled trial.** *Journal of clinical trials*, 4, 170. DOI: 10.4172/2167-0870.1000170

[34] Gao, L., Wu, C., Liao, Y., & Wang, J. (2020). **Antidepressants effects of Rhodiola capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.** *Journal of affective disorders*, 265, 99–103. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.065


7. ANEXO

Assinado por:

9D2558DBA6EF4BA...

Data e Assinatura do aluno(a)

16/05/2025

Documento assinado digitalmente
 MARIA SEGUNDA AURORA PRADO
Data: 19/05/2025 11:53:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e Assinatura do Orientador(a)

16/05/2025