

Eficácia do uso do Silexan em comparação com outros fármacos ansiolíticos no controle da ansiedade: uma revisão integrativa

Efficacy of Silexan compared with other anxiolytic drugs in the control of anxiety: an integrative review

Eficacia de Silexan en comparación con otros fármacos ansiolíticos en el control de la ansiedad: una revisión integradora

Recebido: 20/07/2022 | Revisado: 10/08/2022 | Aceito: 13/08/2022 | Publicado: 22/08/2022

Júlia Medeiros dos Santos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-2445>

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil.

E-mail: juliamr13@gmail.com

José João Felipe Costa de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5553-0717>

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil

E-mail: j.j.fcostaoliveira@gmail.com

Thaise de Gomes Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2800-7891>

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil

E-mail: thaisefigueiredo16@gmail.com

Adriane Borges Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-7559>

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil

E-mail: adriane.cabral@uncisal.edu.br

Juliane Cabral Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3098-1885>

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil

E-mail: juliane.cabral@uncisal.edu.br

Resumo

Os transtornos ansiosos são o grupo de patologias psiquiátricas mais prevalentes. Dentro do contexto de novas terapêuticas para ansiedade, a fitoterapia tem se destacado positivamente. Dessa forma, essa revisão se propõe a estudar a ação do Silexan nos transtornos ansiosos, a partir da Escala para Ansiedade Hamilton (HAM-A), fazendo um paralelo com outras drogas ansiolíticas de uso já bem delimitado na psiquiatria. Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão integrativa, que incluiu ensaios clínicos com seres humanos. A pesquisa foi realizada através do acesso online às bases de dados PUBMED, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science e Science Direct. A estratégia para seleção dos artigos seguiu as etapas: busca nas bases de dados selecionadas, leitura do título e resumo de todos os artigos e exclusão daqueles que não abordavam o tema da revisão, leitura crítica dos artigos na íntegra e exclusão daqueles que não preenchiam os critérios de inclusão. Dessa maneira, foram selecionados um total de 05 artigos. Em todos os ensaios clínicos, o uso de Silexan demonstrou maiores taxas de resposta e remissão, em comparação com outras intervenções. Dessa forma, é possível concluir que o Silexan possui alguma efetividade no controle da ansiedade. No entanto, esse estudo apresenta limitações na medida em que os estudos incluídos eram variados em número de participantes, estado de saúde dos pacientes e comparação. Além disso, seria interessante testar o uso de Silexan em doses maiores, fazendo um comparativo com uso de medicações ansiolíticas nas doses terapêuticas já consolidadas.

Palavras-chave: Lavandula; Ansiolíticos; Fitoterapia.

Abstract

Anxiety disorders are the most prevalent group of psychiatric pathologies. Within the context of new therapies for anxiety, phytotherapy has stood out positively. Thus, this review aims to study the action of Silexan in anxiety disorders, based on the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), making a parallel with other anxiolytic drugs of well-defined use in psychiatry. This is an integrative review type research, which included clinical trials with human beings. The search was carried out through online access to the databases PUBMED, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science, and Science Direct. The strategy for selection of articles followed the steps: search of the selected databases, reading of the title and abstract of all articles and exclusion of those that did not address the review topic, critical reading of the articles in full, and exclusion of those that did not meet the inclusion criteria. Thus, a total of 5 articles were selected. In all clinical trials, the use of Silexan showed higher response and remission rates compared to

other interventions. Thus, it can be concluded that Silexan has some effectiveness in controlling anxiety. However, this study has limitations in that the included studies varied in number of participants, patient health status, and comparison. In addition, it would be interesting to test the use of Silexan in higher doses, making a comparison with the use of anxiolytic drugs in therapeutic doses already consolidated.

Keywords: Lavandula; Anti-Anxiety agent; Phytotherapy.

Resumen

Los trastornos de ansiedad son el grupo de patologías psiquiátricas más frecuente. En el contexto de las nuevas terapias para la ansiedad, la fitoterapia ha destacado positivamente. Así, esta revisión pretende estudiar la acción de Silexan en los trastornos de ansiedad, basándose en una escala de ansiedad, haciendo un paralelismo con otros fármacos ansiolíticos de uso bien definido en psiquiatría. Se trata de una investigación del tipo revisión integradora, que incluyó ensayos clínicos con seres humanos. La investigación se realizó mediante el acceso en línea a las bases de datos PUBMED, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science y Science Direct. La estrategia de selección de los artículos siguió los siguientes pasos: búsqueda en las bases de datos seleccionadas, lectura del título y del resumen de todos los artículos y exclusión de los que no abordaban el tema de la revisión, lectura crítica de los artículos en su totalidad y exclusión de los que no cumplían los criterios de inclusión. En todos los ensayos clínicos, el uso de Silexan mostró mayores tasas de respuesta y remisión en comparación con otras intervenciones. Por lo tanto, es posible concluir que Silexan tiene cierta eficacia en el control de la ansiedad. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones, ya que los estudios incluidos variaban en cuanto al número de participantes, el estado de salud de los pacientes y la comparación. Además, sería interesante probar el uso de Silexan en dosis más altas, haciendo una comparación con el uso de fármacos en dosis terapéuticas ya consolidadas.

Palabras clave: Lavandula; Ansiolíticos; Fitoterapia.

1. Introdução

Os transtornos ansiosos são o grupo de patologias psiquiátricas mais prevalentes na população: cerca de 28% dos adultos apresentam algum episódio ao longo da vida (Guimarães-Fernandes, et al., 2021). Esses transtornos estão associados a sofrimento físico e psíquico, além de prejuízo nas atividades da vida diária (Guimarães-Fernandes et al., 2021). Os transtornos de ansiedade se caracterizam por terem a ansiedade como sintoma primário e não decorrente de outras patologias, como nas psicoses ou na depressão (Costa, et al., 2019). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014), os transtornos de ansiedade mais prevalentes são: transtorno de pânico, agorafobia, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social. Por esse motivo, é de grande relevância a pesquisa de terapêuticas para o controle da ansiedade em suas múltiplas apresentações.

Dentro do contexto de novas terapêuticas para ansiedade, a fitoterapia, o estudo de plantas medicinais, tem se destacado positivamente. O uso de elementos da natureza para tratamento de doenças é milenar. O termo fitoterapia é usado para definir o estudo de medicações que tem como princípio ativo plantas ou derivados vegetais (Ministério da Saúde [MS], 2012). Dentro desse cenário, a publicação da Portaria 971, de 3 de maio de 2006, e o Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006, que regulamentam a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos foram categóricos para a introdução do uso da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (Antonio, et al., 2014).

A lavanda é uma planta membro da família lamiaceae e do gênero *Lavandula*, também conhecida popularmente como alfazema. Tem como princípio ativo o acetato de linalil, cariofileno e linalol, que aumentam o efeito do ácido gama aminobutírico - o GABA, um neurotransmissor inibitório (Cardoso, et al., 2021). Com isso, tem-se um efeito sedativo semelhante ao dos benzodiazepínicos - uma classe de medicação amplamente utilizada nos estados agudos de ansiedade (Cardoso et al., 2021). Além disso, já faz parte da cultura popular o uso de alfazema para relaxamento, no tratamento caseiro da insônia e em rituais espirituais (Cardoso et al., 2021).

A literatura aponta que o efeito de uma planta medicinal é determinado pela maneira que a planta em questão é utilizada, incluindo desde a posologia ao preparo (Bortoluzzi, et al., 2019). Nessa perspectiva, para se obter sucesso no uso das plantas medicinais é importante estabelecer medidas de controle (Bortoluzzi et al., 2019). Nesse estudo, foi analisado o efeito do Silexan - uma formulação oral produzida com óleo de lavanda (*Lavandula angustifolia*) extraído por destilação a vapor

(Kasper, et al., 2017). O desenvolvimento de um produto farmacêutico moderno a partir do óleo de lavanda teve como base a tradição e sabedoria popular dos efeitos benéficos da lavanda nos sintomas ansiosos (Kumar, 2013).

O produto Silexan foi aprovado na Alemanha desde 2009 para tratamento de ansiedade, tendo como dose recomendada uma cápsula de 80 mg ao dia (Policarpo, 2021). O mecanismo de ação farmacológica do Silexan consiste na inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem nos sinaptossomas dos neurônios primários do hipocampo (Policarpo, 2021). Além disso, sua ação promove a redução significativa do potencial de ligação ao receptor 5HT_{2A} em diversos circuitos cerebrais, contribuindo para um aumento dos níveis extracelulares de serotonina - o que desencadeia ação antidepressiva (Policarpo, 2021). Não obstante, o estudo de Seifritz. Et al., (2019) aponta que o Silexan tem ação benéfica no sono dos pacientes com insônia, ação esta mediada pelos seus efeitos ansiolíticos.

Dessa forma, a presente revisão se propõe a estudar a ação do Silexan nos transtornos ansiosos, a partir da Escala para Ansiedade Hamilton (HAM-A), fazendo um paralelo com outras drogas ansiolíticas de uso já bem delimitado na psiquiatria. Vale salientar que o objetivo não é substituir o uso dos medicamentos ansiolíticos já amplamente utilizados e consolidados por estudos rígidos, mas sim ampliar o leque de opções de terapêuticas para ansiedade. Assim, o medicamento fitoterápico Silexan pode ser empregado para complementar ou ainda ser usado em fases mais precoces e graus mais leves dos distúrbios de ansiedade.

2. Metodologia

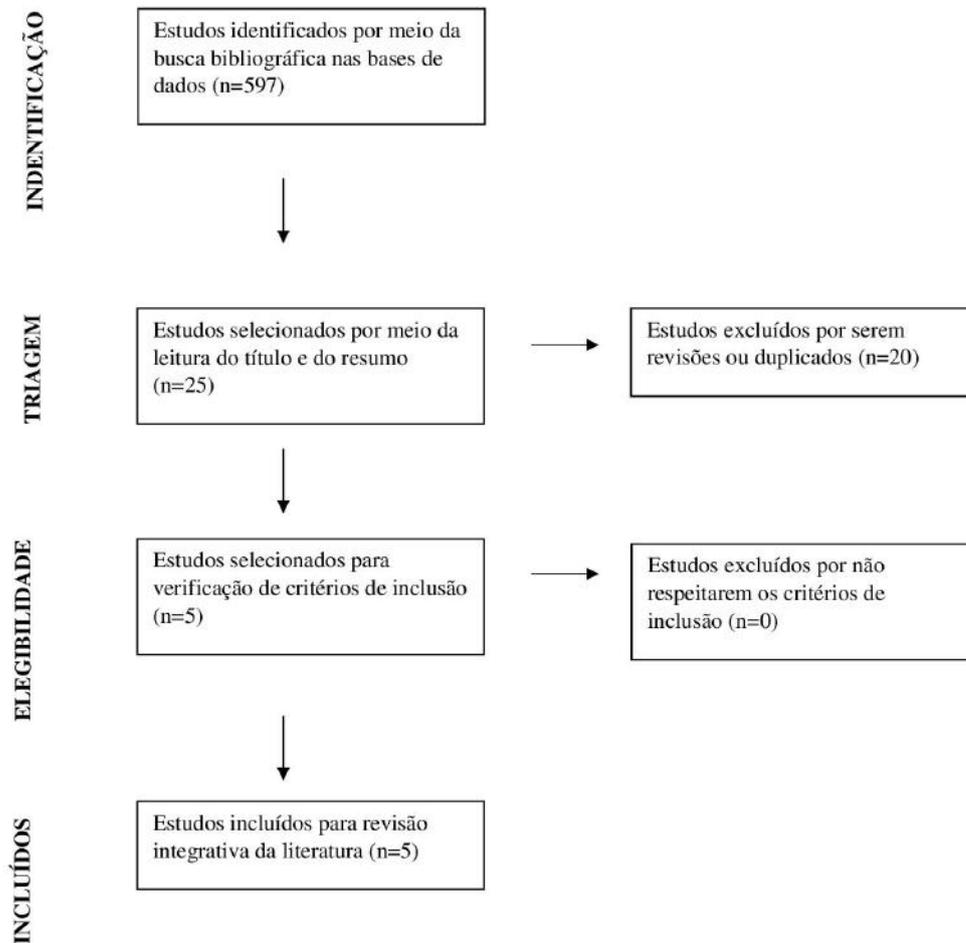
Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão integrativa, que buscou evidenciar o uso do Silexan para diminuição dos níveis de ansiedade. A revisão integrativa da literatura é um método que possibilita agrupar vários estudos realizados e obter conclusões a partir de uma pergunta norteadora (Mendes et al., 2022). Para guiar a busca e seleção dos artigos desta revisão integrativa foi utilizado o fluxograma PRISMA 2020. O PRISMA é um instrumento utilizado para guiar a elaboração de revisões sistemáticas da literatura, mas com as devidas adaptações, pode também ser utilizado para guiar a elaboração de revisões integrativas (Page et al., 2021). A pergunta norteadora em questão foi: “O Silexan é eficaz na redução dos níveis de ansiedade em comparação com outros fármacos ansiolíticos?”. A pesquisa foi realizada através do acesso online às bases de dados PUBMED, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science e Science Direct. Para busca dos artigos da revisão foi utilizada a palavra-chave “Silexan” em todas as bases pesquisadas. Já a pesquisa do referencial teórico se deu a partir de uma busca exploratória de artigos, trabalhos e livros que fossem relevantes para o tema em questão. Uma vez que não se tem uma literatura tão abrangente sobre o tema, os autores optaram por não realizar recorte temporal para busca bibliográfica.

A busca dos artigos ocorreu em março de 2022. Foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados com seres humanos, publicados em qualquer ano e em qualquer idioma. Além disso, o instrumento de mensurar a ansiedade deveria ser a Escala para Ansiedade de Hamilton (HAM-A). A Escala para Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi elaborada em 1959 e desde então vem sendo amplamente usada por profissionais da saúde mental. A HAM-A engloba 14 grupos de sintomas, sendo sete relacionados ao humor ansioso e sete relacionados aos sintomas físicos da ansiedade (Alves e Souza et al., 2008). Cada item é avaliado numa intensidade de 0 a 4 (0= ausente; 1=leve; 2=média; 3=forte; 4=máxima) - sendo a soma dos escores variável entre 0 a 56. Nessa lógica, quanto mais grave for o quadro, maior o número de sintomas, maior a intensidade e, conseqüentemente, maior o escore. Nos ensaios clínicos que compõem essa revisão integrativa, a escala foi aplicada antes e após a intervenção - com intuito de estabelecer um comparativo entre o nível de ansiedade pré e pós tratamento. Foram excluídos estudos com animais, estudos que não fossem ensaios clínicos e ensaios que não utilizavam a escala HAM-A como instrumento para mensurar os níveis de ansiedade dos pacientes.

A estratégia para seleção dos artigos seguiu as etapas: busca nas bases de dados selecionadas, leitura do título e resumo de todos os artigos e exclusão daqueles que não fossem ensaios clínicos ou que não abordassem o tema da revisão,

leitura crítica dos artigos na íntegra e exclusão daqueles que não preenchiam os critérios de inclusão. Dessa maneira, foram selecionados 05 artigos para compor essa revisão. O detalhamento das etapas para seleção está ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Etapas de seleção de artigos para a pesquisa



Fonte: Autores

3. Resultados

3.1 Características dos estudos:

De acordo com os critérios descritos na metodologia, foram selecionados cinco ensaios clínicos para compor essa revisão, com um total de 1320 participantes. Todos os ensaios clínicos eram do tipo randomizados e controlados. Em relação ao país de origem, os estudos eram da Alemanha - estudos A, C e E - e da Austria - estudos B e D - (Quadro 1). Com exceção do ensaio A, que teve duração de 6 semanas, os demais ensaios tiveram duração de 10 semanas.

Quadro 1

ESTUDO	REFERÊNCIA	POPULAÇÃO	DURAÇÃO	Nº PARTICIPANTES RANDOMIZADOS	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO
A	WOELK, SCHLAFKE; 2009	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos (23,4% H e 76,6% M), com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada – CID 10 F41.1.	6 semanas	77 74 concluíram o tratamento	Silexan 80mg	Lorazepam 0,5mg	Escala HAMA
B	KASPER et al., 2014	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos (25% H e 75% M), com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada – CID 10 F41.1.	10 semanas	539 536 concluíram o tratamento	Silexan 80mg e Silexan 160 mg	Paroxetina 20mg e Placebo	Escala HAMA
C	KASPER et al., 2016	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos (1/3 H e 2/3 M), com diagnóstico de Transtorno misto ansioso e depressivo – CID 10 F41.2.	10 semanas	318 315 concluíram o tratamento	Silexan 80mg	Placebo	Escala HAMA
D	KASPER et al., 2010	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos (25% H e 75% M), com diagnóstico de Transtorno ansioso não especificado – CID 10 F41.9.	10 semanas	216 212 concluíram o tratamento	Silexan 80mg	Placebo	Escala HAMA
E	KASPER et al., 2015	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos (28,2% H e 71,8% M), com diagnóstico de Sintomas e sinais relativos ao estado emocional (agitação e inquietação) – CID 10 R45.1.	10 semanas	170 170 concluíram o tratamento	Silexan 80mg	Placebo	Escala HAMA

Fonte: Autores

As características da população eram heterogêneas, em relação a cor, etnia e diagnóstico. O ensaio de Woelk e Schläfke (2009) era composto por 77 pacientes com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (CID 10 F41.1). Já o trabalho de Kasper et al. (2014) tinha uma amostra de 539 indivíduos também com Transtorno de Ansiedade Generalizada (CID 10 F41.1). Kasper, et al., (2016) fizeram um estudo com 318 pacientes com Transtorno misto ansioso e depressivo (F41.2). Kasper et al. (2010) realizaram um ensaio clínico com 216 participantes com Transtorno ansioso não especificado

(F41.9). Por fim, Kasper, et al., (2015) fizeram um estudo com 170 indivíduos com diagnóstico de Sintomas e sinais relativos ao estado emocional (agitação e inquietação) - CID 10 R45.1.

Em todos os ensaios que compõem essa revisão, a população era composta por adultos com faixa etária entre 18 e 65 anos de idade com diagnósticos de diferentes transtornos de ansiedade, tendo sido previamente diagnosticados por médico psiquiatra. Nos diferentes estudos analisados, os pacientes não apresentavam a mesma patologia, mas todos estavam dentro da categoria dos transtornos de ansiedade. Em todos os estudos, o gênero predominante era o feminino. No trabalho de Woelk e Schläfke (2009), 76,6% dos participantes eram mulheres e 23,4% homens. No ensaio de Kasper et al. (2014) 75% dos participantes eram do gênero feminino e 25% do masculino. Já no estudo feito por Kasper et al. (2016), 66,6% dos participantes são mulheres e 33,3% são homens. No trabalho de Kasper et al. (2010) 75% dos pacientes são mulheres e 25% são homens. E, finalmente, no estudo de Kasper, et al., (2015), 72,8% dos participantes são do gênero feminino e 28,2% do gênero masculino. De acordo com o DSM-V (2014), indivíduos do sexo feminino tem probabilidade duas vezes maior de experimentar transtorno de ansiedade generalizada.

3.2 Intervenção:

Em todos os estudos a intervenção foi o uso da *Lavandula angustifolia* em sua forma oral: o Silexan. Todos os estudos utilizaram o Silexan na dosagem de 80 mg, sendo que o estudo B também avaliou o uso do Silexan na dosagem de 160 mg, uma vez ao dia (Quadro 2). Em todos esses pacientes, não foi associada nenhuma outra terapia medicamentosa. Nos ensaios clínicos analisados, foi utilizado o recurso de controle negativo - para alguns pacientes foi administrado placebo.

Quadro 2

TÍTULO ARTIGO	AUTOR	INTERVENÇÃO	DESFECHO
A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder	Woelk & Schlafke	Silexan 80 mg Lorazepam 0,5 mg	Resposta 52,5% Remissão 40% Resposta 40,5% Remissão 27%
Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine	Kasper et al.	Silexan 80 mg Silexan 160 mg Paroxetina 20 mg Placebo	Resposta 51,9% Remissão 33,3% Resposta 60,3% Remissão 46,3% Resposta 43,3% Remissão 34,1% Resposta 37,8% Remissão 29,6%
Efficacy of Silexan in mixed anxiety–depression – A randomized, placebo-controlled trial	Kasper et al.	Silexan 80 mg Placebo	Resposta 41,5% Remissão 34,6% Resposta 34,6% Remissão 28,8%
Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial	Kasper et al.	Silexan 80 mg Placebo	Resposta 76,9% Remissão 60,6% Resposta 49,1% Remissão 42,6%
Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep – A randomized, placebo-controlled trial	Kasper et al.	Silexan 80 mg Placebo	Resposta 48,8% Remissão 31,4% Resposta 33,3% Remissão 22,6%

Fonte: Autores

3.3 Comparação:

A comparação variou entre os estudos. Woelk e Schlafke (2009), escolheram o Lorazepam na dosagem de 0,5 mg para fazer a comparação com Silexan. No ensaio de Kasper et al. (2014) e colaboradores, a comparação foi feita com Paroxetina 20 mg e Placebo. Já os demais ensaios clínicos incluídos nessa revisão, usaram apenas o Placebo como comparação (Quadro 2).

3.4 Desfecho:

Como instrumento para mensurar a ansiedade foi utilizada a Escala de Hamilton (HAM-A) - uma escala que compreende 14 grupos de sintomas, que recebem uma pontuação de acordo com a intensidade que se manifestam. Então, quanto mais grave o quadro clínico, maior o score final. Essa escala se adequa a esse estudo, pois permite quantificar a gravidade do quadro ansioso e determinar a eficácia de diferentes terapêuticas (Alves & Souza et al., 2008). Nos ensaios incluídos nessa revisão, após 10 ou 6 semanas de tratamento, um decréscimo de pelo menos 50% no escore de HAM-A equivale a resposta ao tratamento instituído, enquanto remissão equivale a um score total menor que 10 na escala HAM-A. O resultado da comparação entre as diferentes intervenções está descrito no Quadro 2.

No estudo A, as taxas de resposta e remissão com Silexan 80mg foram 52,5% e 40%, respectivamente; já com o Lorazepam, as taxas de resposta e remissão foram 40,5% e 27%. No estudo B, as taxas de resposta e remissão com Silexan foram 51,9% e 33,3%; com Silexan 160mg foram 60,3% e 46,3%; com Paroxetina 20mg foram 43,3% e 34,1%; com placebo foram 37,8% e 29,6%. Já no estudo C, os percentuais de resposta e remissão com Silexan 80mg foram 41,5% e 34,6%; com placebo foram 34,6% e 28,8%. No estudo D, a proporção de resposta e remissão com Silexan 80mg foi 76,9% e 60,6%; com placebo 49,1% e 42,6%. Por fim, no estudo E, os percentuais de resposta e remissão com Silexan 80mg foram 48,8% e 31,4%; com placebo 33,3% e 22,6%.

3.5 Efeitos adversos:

No estudo de Woelk e Schlafke (2009), 53% dos pacientes tratados com Silexan 80 mg e 50% dos pacientes tratados com Lorazepam sofreram efeitos adversos, em sua maioria gastrointestinais (náuseas, eructação, halitose, dispepsia). No estudo de Kasper et al. (2014), o percentual de pacientes que apresentaram algum efeito adverso foi: 25% do grupo que usou Silexan 160 mg, 34,8% dos pacientes que usaram Silexan 80 mg, 40,9% dos pacientes que usaram Paroxetina 20 mg e 30,9% do grupo que fez uso do Placebo. Os efeitos nos sistemas gastrointestinal e nervoso e infecções foram os mais relatados. Já no estudo que Kasper fez no ano seguinte, 25% dos pacientes em uso de Silexan 80 mg sofreram algum efeito adverso, em comparação aos 22,8% dos pacientes que usaram placebo (Kasper et al., 2016). Os efeitos adversos mais relatados foram: eructações, cefaleia, diarreia, náuseas, nasofaringite. Já no estudo de Kasper et al. (2010), dos pacientes em uso de Silexan 80 mg, 36,4% apresentam efeitos adversos e 32,1% dos pacientes que usaram placebo tiveram esses efeitos. Os mais relatados foram: infecções e infestações, efeitos gastrointestinais e no sistema nervoso central. No ensaio de Kasper, et al., (2015), 33,7% dos pacientes que usaram Silexan 80 mg e 35,7% dos que usaram placebo apresentaram efeitos adversos, sendo os mais prevalentes: infecções, eructações e bronquite.

4. Discussão

Os transtornos ansiosos são os quadros psiquiátricos mais comuns na população, com prevalência de 9% nos adultos (Silva & Uhlmann, 2021). Em virtude disso, vem se estudando diferentes terapêuticas para essa doença. Dentre elas, o uso de Silexan - formulação oral de *Lavandula angustifolia*.

Com relação à metodologia de administração da lavanda em sua forma oral e ao tempo de duração, os ensaios clínicos desta revisão mostraram-se com poucas discrepâncias. Em relação ao tempo de duração, o estudo A durou 6 semanas e os demais estudos duraram 10 semanas.

Foi observada a participação de dois países dentre os cinco ensaios clínicos analisados: Alemanha (estudos A, C e E) e Austria (estudos B e D). (Quadro 1). Isso revela que na Europa há um interesse em elucidar o benefício dos medicamentos fitoterápicos no tratamento dos distúrbios de ansiedade. De acordo com o DSM-V (2014), os indivíduos de descendência europeia estão mais propensos a desenvolver transtornos de ansiedade, em comparação com os não europeus.

É importante frisar, que os estudos selecionaram pacientes que apresentavam diagnósticos distintos - ainda que todos dentro do espectro dos transtornos ansiosos. Os transtornos de ansiedade têm uma morbidade significativa e podem evoluir de forma crônica e de difícil manejo. Eles podem ser vistos como uma família de transtornos mentais relacionados, mas distintos em curso clínico e tratamento (Sadock, et al., 2017).

Em todos os ensaios clínicos, o uso de Silexan demonstrou maiores taxas de resposta e remissão, em comparação com outras intervenções (Placebo, Lorazepam, Paroxetina). Sendo que no grupo que utilizou Silexan na concentração maior (160 mg), as taxas de remissão e resposta foram ainda superiores. Esse dado evidencia que, possivelmente, o efeito do Silexan é dose dependente. Todavia, de acordo com Cordioli, et al., (2015), a dose inicial da Paroxetina como agente ansiolítico é de 20 mg/dia, já a dose máxima recomendada para se atingir resultados terapêuticos da Paroxetina é 60 mg/dia. Ainda segundo esses autores, a dose inicial para se atingir efeito ansiolítico do Lorazepam é 2 a 3 mg/dia, já a dose máxima é de até 10 mg/dia. Então, a dose utilizada nos estudos como comparação com o Silexan foi muito abaixo da dose máxima possível. Isso pode ter comprometido a eficácia do tratamento com Lorazepam e Paroxetina nos estudos analisados.

O percentual de efeitos adversos entre os estudos variou. Mas é possível observar que o percentual de pacientes que usaram placebo e sofreram de efeitos adversos foi semelhante ao dos pacientes que usaram Silexan, Lorazepam e Paroxetina. Os efeitos adversos mais relatados nos estudos foram gastrointestinais. Contrapondo o senso comum, os fitoterápicos não são isentos de riscos. As plantas são constituídas de substâncias químicas que podem atuar de forma benéfica ou serem bastante perigosas (Oliveria & Lehn, 2015). No caso desse estudo com *Lavandula angustifolia*, não houve relato de efeitos adversos potencialmente graves.

5. Conclusão

Dessa forma, é possível concluir que o Silexan possui alguma efetividade no controle da ansiedade. No entanto, esse estudo apresenta limitações na medida em que os estudos incluídos eram variados em número de participantes, estado de saúde dos pacientes e comparação. Outro ponto importante, é que os fármacos utilizados como comparação com o Silexan não foram utilizados nas suas respectivas doses máximas terapêuticas, o que pode ter influenciado nos resultados. Por isso, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Diante disso, como sugestão pesquisas futuras, seria interessante testar o uso de Silexan em doses maiores, fazendo uma comparação com uso de medicações ansiolíticas consolidadas pela psiquiatria em suas doses terapêuticas já conhecidas. Além disso, seria relevante realizar ensaios agrupando os pacientes possuindo a mesma doença. Assim, maiores estudos com maior homogeneidade na amostra e metodologia devem ser realizados para elucidar melhor esse tema.

Referências

- Antonio, G. D., Tesser, C. D., & Moretti-Pires, R. O. (2014). Phytotherapy in primary health care. *Revista de Saúde Pública*, 48, 541-553.
- Associação Psiquiátrica Americana. (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5a ed.). Porto Alegre, RS: Artmed.

- Bortoluzzi, M. M., Schmitt, V., & Mazur, C. E. (2020). Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, 9(2), 47.
- Cardoso, H. C. W., Marin, D. R., de Barros, N. B., & Lugtenburg, C. A. B. (2021). Lavandula angustifolia: uso da aromaterapia por massagem com óleo essencial de lavanda em várias patologias. *Brazilian Journal of Development*, 7(5), 46320-46340.
- Cordioli, A. V., Gallois, C. B., & Isolan, L. (Eds.). (2015). *Psicofármacos: consulta rápida* (5a ed.). Porto Alegre, RS: Artmed.
- Costa, C. O. D., Branco, J. C., Vieira, I. S., Souza, L. D. D. M., & Silva, R. A. D. (2019). Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68, 92-100.
- Guimarães-Fernandes, F., Humes, E. C., Cardoso, F., Hortêncio, L. O. S., & Miguel, E. C. (Eds.). (2021). *Clínica psiquiátrica: guia prático* (2a ed.). Santana de Parnaíba, SP: Manole.
- Kasper, S., Anghelescu, I., & Dienel, A. (2015). Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep—A randomized, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology*, 25(11), 1960-1967.
- Kasper, S., Möller, H. J., Volz, H. P., Schläfke, S., & Dienel, A. (2017). Silexan in generalized anxiety disorder: investigation of the therapeutic dosage range in a pooled data set. *International clinical psychopharmacology*, 32(4), 195-204.
- Kasper, S., Gastpar, M., Müller, W. E., Volz, H. P., Möller, H. J., Schläfke, S., & Dienel, A. (2014). Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder—a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(6), 859-869.
- Kasper, S., Gastpar, M., Müller, W. E., Volz, H. P., Möller, H. J., Dienel, A., & Schläfke, S. (2010). Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of ‘subsyndromal’ anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *International clinical psychopharmacology*, 25(5), 277-287.
- Kasper, S., Müller, W. E., Volz, H. P., Möller, H. J., Koch, E., & Dienel, A. (2018). Silexan in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background. *The world journal of biological psychiatry*, 19(6), 412-420.
- Kasper, S., Volz, H. P., Dienel, A., & Schläfke, S. (2016). Efficacy of Silexan in mixed anxiety–depression—A randomized, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology*, 26(2), 331-340.
- Kumar, V. (2013). Characterization of anxiolytic and neuropharmacological activities of Silexan. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 163(3), 89-94.
- Mendes, L. F. da S. ., Piauilino , B. C. N. ., Sá Filho, D. P. de, Almada, A. G. C., Dantas , G. M. L. N., Batista, I. L. de S., Oliveira , I. R. L., Sousa, L. L. de, Nogueira , M. G. S. ., Silva, P. H. S. da ., Nascimento Júnior, G. K. S., Araújo Junior, S. J. F., Lima, E. C. S., Moita, A. P. da S., & Vasconcelos, M. S. (2022). The impact of physical exercise as a coadjuvant in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: An Integrative Review. *Research, Society and Development*, 11(5), e1811527809.
- Ministério da Saúde. (2012). *Cadernos de Atenção Básica: Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica* (n. 31.). Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews*, 10(1), 1-11.
- Policarpo, H. N. (2021). *Plantas medicinais e preparações tradicionais à base de plantas usadas como ansiolítico* (Doctoral dissertation).
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2017). *Compêndio de Psiquiatria* (11a ed.): Artmed.
- Seifritz, E., Schläfke, S., & Holsboer-Trachsler, E. (2019). Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. *Journal of psychiatric research*, 115, 69-74.
- Silva, J. S., & Uhlmann, L. A. C. (2021). Florais de Bach para o Tratamento da Ansiedade Bach Flower Essences for the Treatment of Anxiety. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 64017-64028.
- da Silva Oliveira, F. G., & Lehn, C. R. (2015). Riscos e perspectivas na utilização de fitoterápicos no Brasil. *Opará: Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação*, 3(4), 35-44.
- Souza, Â. M. A., Fraga, M. D. N. D. O., Moraes, L. M. P., Garcia, M. L. P., Moura, K. D. R., & Almeida, P. C. D. (2008). Grupo Terapêutico com mulheres com Transtornos de Ansiedade: Avaliação pela escala de ansiedade de Hamilton.
- Woelk, H., & Schläfke, S. (2010). A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 17(2), 94-99.