

11 - 1 | 2023

Plantas medicinais para a qualidade do sono – revisão narrativa de teses e dissertações brasileiras

Medicinal plants for sleep quality – narrative review of Brazilian theses and dissertations

**Nathália Fortes Schlotfeldt | Rosângela Marion da Silva |
Carolina Renz Pretto | Flávia Camef Dorneles Lenz**

Versão eletrónica

URL: <https://revistas.rcaap.pt/uiips/> ISSN: 2182-9608

Data de publicação: 31-12-2023 Páginas: 16

Editor

Revista UI_IPSantarém

Referência eletrónica

Fortes Schlotfeldt, N., Rosângela Marion da Silva, Carolina Renz Pretto, & Flávia Camef Dorneles Lenz. (2023). Plantas medicinais para a qualidade do sono – revisão narrativa de teses e dissertações brasileiras. *Revista da UI_IPSantarém*. 11(1), e31016. <https://doi.org/10.25746/ruiips.v11.i1.31016>

PLANTAS MEDICINAIS PARA A QUALIDADE DO SONO – REVISÃO NARRATIVA DE TESES E DISSERTAÇÕES BRASILEIRAS

Medicinal plants for sleep quality – narrative review of brazilian theses and
dissertations

Nathália Fortes Schlotfeldt

Brasil

nathaliafschlotfeldt@gmail.com | ORCID: 0000-0002-6186-5038

Rosângela Marion da Silva

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

rosangela.silva@ufsm.br | ORCID: 0000-0003-3978-9654

Carolina Renz Pretto

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

carol.renzpretto@gmail.com | ORCID: 0000-0002-6925-7969

Flávia Camef Dorneles Lenz

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

flaviacamefd@gmail.com | ORCID: 0000-0001-8820-7126

RESUMO

Objetivo: revisão narrativa da literatura por análise das produções científicas brasileiras acerca do potencial terapêutico das plantas medicinais para a qualidade do sono. **Metodologia:** levantamento bibliográfico realizada em junho de 2022 na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD) e no Catálogo de Teses e Dissertações (CAPES). Foram encontrados 71 estudos dos quais 17 foram analisados, através de instrumento desenvolvido pelos autores. **Resultados:** do total das produções, 82% eram dissertações, e 18% teses com destaque para os programas de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas; 100% dos estudos foram desenvolvidos *in vivo*, em especial ratos e camundongos. Quanto ao efeito, 11 estudos avaliaram parâmetros do sono, particularmente 52,9% o efeito sobre a latência do e 47% a duração do sono **Considerações finais:** há uma

tendência das produções científicas brasileiras acerca do uso das plantas medicinais para a qualidade do sono. Evidenciou lacuna de estudos provenientes de Programas de Pós-Graduação em Enfermagem, com possibilidades de inserção a contribuir com a construção do conhecimento e aplicação prática das plantas medicinais. Os estudos tenderam avaliar o efeito de diversas plantas, sem focar determinada espécie, em relação ao sono; o foco de atenção é a latência e o tempo de duração do sono.

Palavras-chave: Plantas medicinais, Sono, Qualidade do sono.

ABSTRACT

Objective: narrative review of the literature by analysis of Brazilian scientific productions about the therapeutic potential of medicinal plants for sleep quality. **Methodology:** a bibliographical survey carried out in June 2022 in the Digital Library of Theses and Dissertations and in the Catalog of Theses and Dissertations (CAPES). A total of 71 studies were found, of which 17 were analyzed using an instrument developed by the authors. **Results:** 82% of the total productions were dissertations, and 18% theses, with emphasis on graduate programs in Pharmaceutical Sciences, 100% of the studies were developed *in vivo*, especially in rats and mice. As for the effect, 11 studies evaluated sleep parameters, particularly 52.9% the effect on sleep latency and 47% on sleep duration. **Final Considerations:** there is a trend in Brazilian scientific productions regarding the use of medicinal plants for sleep quality. It was showed a lack of studies from Graduate Programs in Nursing, with insertion possibilities to contribute to the construction of knowledge and practical application of medicinal plants. The studies tended to evaluate the effect of several plants, without focusing on a specific species, in relation to sleep, the focus of attention being the latency and duration of sleep.

Keywords: Medicinal plants; Sleep; Sleep quality.

1 INTRODUÇÃO

A medicina tradicional e complementar refere-se a um grupo de práticas profissionais que se baseiam em conhecimentos, teorias, crenças e experiências transculturais para promover a saúde, prevenir, diagnosticar ou tratar doenças físicas e mentais que não se enquadram inteiramente no âmbito da medicina convencional. Dentre estas práticas, incluem-se ervas e outros produtos com princípios ativos oriundos de plantas, minerais ou animais, acupuntura, massagem terapêutica, reiki, osteopatia e outras formas de terapia física, mental e espiritual (OMS, 2019).

No Brasil, a partir da década de 80, a 8ª Conferência Nacional de Saúde e a implantação e desenvolvimento do Sistema Único de Saúde (SUS) foram marcos que vieram para fortalecer a efetivação destas práticas na atenção à saúde. Em 2006, ocorreu a criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) e a oferta de diferentes práticas no âmbito do SUS, entre as quais homeopatia, plantas medicinais e fitoterápicos (Mendes et al., 2019).

No mesmo ano, foi instituída a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos com o objetivo de melhorar o acesso da população a medicamentos, dar opções terapêuticas, melhorar a saúde da população e colaborar com o avanço industrial e tecnológico a partir do uso sustentável da diversidade biológica brasileira. Desde então, houve interesse crescente no país pelo uso de plantas medicinais e fitoterápicos (Borges & Sales, 2018).

O termo planta medicinal refere-se a planta, nativa ou cultivada, utilizada para fins medicinais, considerando seus efeitos benéficos, facilidade de aquisição e baixo custo. Elas são importantes para a pesquisa farmacêutica e o desenvolvimento de medicamentos tanto suas partes constituintes, utilizadas diretamente como agentes terapêuticos, como a matéria-prima, para compostos sintéticos ou modelos para ingredientes farmacêuticos ativos. Já os medicamentos fitoterápicos, conforme a legislação sanitária brasileira, são produtos obtidos de matéria-prima vegetal, exceto as substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (Fonseca & Giotto, 2021).

Estima-se que o início do uso das plantas medicinais como remédios pela humanidade datam de cerca de 5 mil anos atrás. Dos 252 fármacos considerados como básicos e essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 11% são exclusivamente originados de plantas e um número significativo são fármacos semi-sintéticos obtidos a partir de precursores naturais. A história também exemplifica importantes fármacos obtidos a partir das plantas, como a digoxina da *Digitalis spp.*, a quinina e quinidina da *Cinchona spp.*, a vincristina e vimblastina da *Catharanthus roseus*, a atropina da *Atropa belladonna*, a morfina e codeína da *Papaver somniferum* (Rates, 2001).

Dentre seus efeitos, diversas as plantas medicinais também podem contribuir para o sono de qualidade e controle de sintomas da ansiedade. Um estudo identificou sete espécies de plantas medicinais que têm efeitos ansiolíticos e/ou sedativos e são recomendadas pelo Ministério da Saúde para o tratamento, como terapia complementar, de transtornos ansiosos e do sono. São elas: *Cymbopogon citratus* - Capim Santo, *Lavandula officinalis* – Lavanda, *Matricaria chamomilla* – Camomila, *Melissa officinalis* – Melissa, *Passiflora Incarnata* – Maracujá, *Valeriana officinalis* – Valeriana e *Piper methysticum* - Kava-kava (Neto et al., 2022). Outro estudo baseado na literatura científica apontou como plantas medicinais eficazes para o tratamento de insônia a erva cidreira, maracujá, valeriana, lúpulo e lavanda (Rogério & Ribeiro, 2021).

O sono está intrinsecamente relacionado com funções cruciais como a restauração das funções neurocomportamentais e com a homeostase do sistema imune. É considerado um dos mecanismos aliados na redução da infecção por vírus e doenças oportunistas, entendidas como aquelas causadas por microorganismos que se tornam patogênicos a partir da debilidade imunológica. A privação do sono causa desordem no ciclo circadiano, diminuição da secreção de melatonina e possui forte relação com a produção de citocinas pró-inflamatórias, influenciando negativamente as funções orgânicas (Zhang et al., 2020).

Para Barros et al. (2019), a qualidade do sono pode ser entendida como um padrão multidimensional de sono-vigília sendo adaptado às demandas individuais, sociais e ambientais de cada indivíduo, e que pode proporcionar bem-estar físico e mental. O tempo de sono necessário para a adequada restauração orgânica é peculiar a cada indivíduo; porém, estima-se para um indivíduo adulto sete a oito horas/dia de sono diárias (Stanley, 2018). Quando as necessidades individuais de sono não são atendidas podem ocorrer alterações psicobiológicas e psicossociais, tais como insônia, irritabilidade, sonolência excessiva durante o dia, sensação de ressaca, fadiga, mau funcionamento do aparelho digestivo e isolamento social, com impacto na qualidade de vida, produtividade e outros (Silva et al., 2017).

Diante dos possíveis benefícios terapêuticos do uso de plantas medicinais para a qualidade do sono, torna-se importante a verificação do estado atual do conhecimento sobre o uso de plantas medicinais para essa finalidade, com intuito de colaborar com a construção do conhecimento e aprofundar evidências existentes, importantes para o desenvolvimento de produtos e para inclusão destes no cuidado à saúde humana. Assim, este estudo tem como objetivo analisar teses e dissertações brasileiras acerca do potencial terapêutico das plantas medicinais para a qualidade do sono.

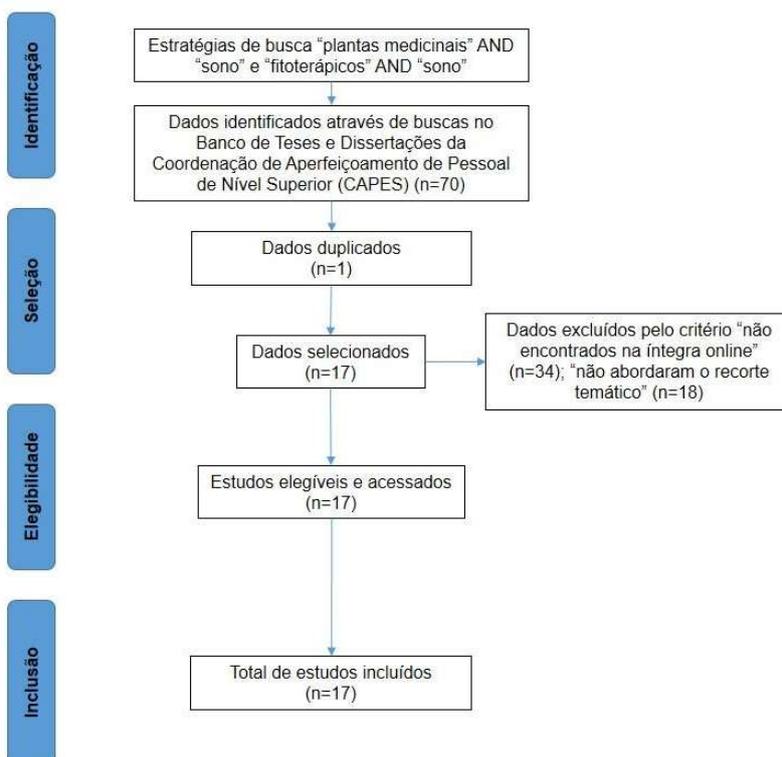
2 MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida a partir da questão de revisão: “Qual a tendência dos estudos realizados em instituições brasileiras, no âmbito de teses e dissertações, acerca do uso de plantas medicinais para a qualidade do sono?”

A busca dos dados foi realizada em junho de 2022 no Banco de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Para tanto, utilizou-se como estratégias de busca : “plantas medicinais” AND “sono” e “fitoterápicos” AND “sono”.

Os critérios de inclusão foram: teses e dissertações que abordassem a temática. Foram excluídos estudos não encontrados na íntegra online após busca por diferentes meios. Dentre os estudos duplicados, um foi considerado para a inclusão e leitura. Não foi utilizado recorte temporal.

Assim, foram 71 estudos, excluídos 52 trabalhos 1 estudo devido ao temático). após a leitura foram documentos análise, exposto na A coleta de prosseguiu extração das informações: publicação, de produção dissertações),



encontrados destes, foram trabalhos (34 indisponíveis, repetido e 18 recorte Portanto, dos resumos incluídos 17 para a conforme Figura 1. dados com a seguintes autor, ano de objetivo, tipo (teses ou

programa/instituição de ensino, delineamento metodológico, distribuição demográfica dos estudos e procedência, principais resultados/conclusões.

A análise de dados foi desenvolvida de acordo com a análise temática de Minayo (2014) envolvendo as três etapas: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados. Os estudos foram agrupados e analisados a partir de categorias temáticas: latência do sono, tempo de duração do sono e uso de plantas medicinais como estratégia de tratamento; um quadro foi construído para organização das informações, com o Programa de edição *Microsoft Word 2013*.

Em relação aos preceitos éticos, não foi necessário a apreciação do comitê de ética em pesquisa, visto que os dados extraídos para o estudo são de domínio público.

Figura 1 Fluxograma da estratégia de busca no Banco de Teses e Dissertações da CAPES. Santa Maria, RS, Brasil, 2022.

3 RESULTADOS

Dos estudos selecionados (17), 82% (n=14) eram dissertações, e 18% (n=3) teses. Observou-se, quanto ao ano de defesa, predomínio de estudos realizados no ano de 2007 (n= 4, 23%), o que pode estar relacionado ao período pós publicação de duas importantes políticas voltadas às plantas medicinais, entrando em declínio nos anos posteriores até o momento atual. Revela-se o envolvimento de diversas universidades do Brasil com destaque para os programas de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas seguidos pela Medicina, Veterinária e Biologia, particularmente situados nas regiões mais desenvolvidas do país.

Quanto à abordagem metodológica, todos utilizaram o método quantitativo do tipo experimental (n= 17, 100%); e referente às áreas do conhecimento destacam-se os programas de pós-graduação em Farmácia (n=9, 52%) e, as universidades com maior número de produção foram a Universidade Federal de Santa Catarina (n=3, 18%) e a Universidade Estadual Paulista. Dentre as regiões do País, a Região Nordeste (n= 6, 35%) e Região Sudeste (n= 5, 29%) tiveram maior número de pesquisas desenvolvidas, conforme exposto na Tabela 1.

Tabela 1 Caracterização dos estudos incluídos na revisão (n=17).

Autor	Objetivo	Modalidade/ ano	Programa/ Instituição de ensino	Região do País
LORENZO, M. A	Aprofundar esses estudos da atividade do extrato aquoso (EA) e de uma fração semi-purificada da <i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J.F. Macbr. (sete-sangrias) no Sistema Nervoso Central de camundongos. Em especial, foi dado ênfase à investigação e à caracterização da atividade do tipo ansiolítica.	Dissertação 2000	Farmácia Universidade Federal de Santa Catarina	Região Sul
VIEIRA, R. A	Investigar os efeitos do extrato aquoso (EA) de <i>Stachytarpheta cayennensis</i> no sistema nervoso central de camundongos, procurando avaliar uma possível atividade central da preparação que pudesse contribuir para as atividades farmacológicas já descritas na literatura como a antiulcerogênica, a hipotensora e a analgésica.	Dissertação 2001	Farmácia Universidade Federal de Santa Catarina	Região Sul
MELO, C. T. V	Avaliar as ações da riparina III de <i>Aniba riparia</i> (Nees) Mez no sistema nervoso central, através da análise das alterações comportamentais em diferentes modelos, já padronizados, de depressão, ansiedade, convulsão e sedação em camundongos.	Dissertação 2006	Farmácia Universidade Federal do Ceará	Região Nordeste
CÂNDIDO, E. A. F	Caracterizar parcialmente os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas da <i>Hyptis fruticosa</i> Salzm. (ex) Benth. no sistema nervoso central de camundongos.	Dissertação 2006	Medicina Universidade Federal de Sergipe	Região Nordeste
SANTI, D	Verificar se as plantas selecionadas possuem o efeito ansiolítico conforme indicado pela população.	Dissertação 2006	Ciências Universidade Federal de São Paulo	Região Sudeste
GARGANO, A. C	Avaliar, no modelo do teste de esconder esferas e caixa claro e escuro, um possível efeito ansiolítico das espécies de <i>Citrus latifolia</i> (CL) e <i>Citrus reticulata</i> (CR), atividade previamente detectada no <i>Citrus aurantium</i> (CA). Estudo realizado com camundongos.	Dissertação 2007	Ciências Universidade Estadual Paulista	Região Sudeste

COSTA, C. A. R. A	Avaliar o estudo de preparações de <i>C. citratus</i> , espécie utilizada popularmente como ansiolítica e sedativa, em procedimentos experimentais que avaliam diferentes aspectos dos transtornos de ansiedade, em camundongos machos e fêmeas.	Dissertação 2007	Ciências Universidade Estadual Paulista	Região Sudeste
RODRIGUES, S. A	Verificar os possíveis efeitos do extrato aquoso das folhas de <i>Pluchea sagittalis</i> (Lam.) Cabreira, sobre o Sistema Nervoso Central. Estudo realizado com camundongos.	Dissertação 2007	Medicina Universidade Federal de Sergipe	Região Nordeste
CLAUDINO, F. S	Contribuir para o estudo psicofarmacológico da epóxicarvona (EC) pela investigação de seus efeitos no SNC, utilizando metodologias específicas em camundongos de laboratório a fim de contribuir com a pesquisa de novas drogas antiepilépticas de ação central.	Tese 2007	Farmácia Universidade Federal da Paraíba	Região Nordeste
MOTA, V. G	Avaliar possíveis efeitos psicofarmacológicos da Fração Clorofórmica de <i>Dioclea virgata</i> (Rich.) Amshoff (FCDv) utilizando metodologias investigativas de atividade no Sistema Nervoso Central (SNC) em camundongos a fim de contribuir para o avanço do conhecimento científico sobre os efeitos farmacológicos da família <i>Fabaceae</i> .	Dissertação 2008	Farmácia Universidade Federal da Paraíba	Região Nordeste
SILVA, M. R	Comparar os efeitos dos óleos essenciais de <i>Cymbopogon citratus</i> e <i>Cymbopogon winterianus</i> no sistema nervoso central utilizando modelos experimentais já padronizados, de convulsão, sedação, ansiedade e depressão em camundongos, que possam dar suporte ao potencial terapêutico dessas espécies.	Dissertação 2009	Farmácia Universidade Federal do Ceará	Região Nordeste
SAKALEM, M. E	Realizar um estudo comparativo tanto fitoquímico como farmacológico das cinco espécies selecionadas, bem como avaliar o possível efeito tipo ansiolítico de cada uma delas. Estudo realizado em camundongos e ratos.	Dissertação 2010	Ciências Universidade Federal de São Paulo	Região Sudeste
LIRA, S. R. S	Caracterizar os efeitos do lupeol e da dilactona do ácido valonéico (DAV) isolados de <i>Cenostigma macrophyllum</i> Tul.	Tese 2010	Farmácia	Região Nordeste

	no trato gastrointestinal e em modelos comportamentais em roedores.		Universidade Federal do Ceará	
STUTZ, F. F	Avaliar os efeitos do extrato etanólico das raízes de <i>M. nodosa</i> no Sistema Nervoso Central que possam justificar seu uso terapêutico ou garantir sua segurança farmacológica. Estudo realizado com camundongos.	Dissertação 2011	Medicina Veterinária Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro	Região Sudeste
GALDINO, P. M	Avaliar as atividades farmacológicas do óleo essencial extraído das folhas de <i>S. odoratissima</i> (OEM) no sistema nervoso central, em camundongos, direcionando para o estudo do efeito tipo ansiolítico e possíveis mecanismos envolvidos.	Dissertação 2011	Biologia Universidade Federal de Goiás	Região Centro-Oeste
REICHERT, C. L	Avaliar se a planta <i>Tynanthus micranthus</i> apresenta possível atividade ansiolítica e/ou antidepressiva, em experimentos comportamentais. Estudo realizado com camundongos.	Dissertação 2011	Farmácia Universidade Federal de Santa Catarina	Região Sul
CARVALHO, R. S. M	Estudar os efeitos da administração central do flavonoide baicaleína (BC) no comportamento de camundongos, bem como traçar um estudo da relação estrutura-atividade entre vários flavonoides estruturalmente relacionados.	Tese 2012	Farmácia Universidade Federal de Santa Catarina	Região Sul

Em relação ao tipo de planta investigado, as descritas nos estudos foram: *Passiflora* (maracujá), *Cenostigma macrophyllum* Tul. (caneleiro), *Memora nodosa* (caroba amarela), *Stachytarpheta cayennensis* Vahl (gervão), *Citrus* (laranja), *Cymbopogon citratus* (capim cidreira), *Cuphea cartagenensis* (sete-sangrias), *Aniba riparia* (nees), *Scutellaria baicalensis* (raiz dourada), *Spiranthera odoratissima* (manacá), *Dioclea* sp. (mucunã), *Kaempferia galanga* (gingibre aromático), *Carum carvi* (cominho), *Cymbopogon winterianus* (citronela), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Tilia cordata* (teja), *Siparuna guianensis* (negramina), *Pluchea sagitalis* (arnica), *Hyptis fruticosa* Salzm. (ex) Benth (alecrim do campo) e *Tynanthus micranthus* (cipó-cravo) (Sakalem, 2010; Lira, 2010; Stutz, 2011; Vieira, 2001; Gargano, 2007; Costa, 2007; Lorenzo, 2000; Melo, 2006; Carvalho, 2012; Galdino, 2011; Mota, 2008; Claudino, 2007; Silva, 2009; Santi, 2006; Rodrigues, 2007; Cândido, 2006; Reichert, 2011).

Quanto aos efeitos, 11 estudos avaliaram o sono, particularmente o efeito sobre a latência do sono (período no qual o padrão da atividade elétrica cerebral fica mais lento) (52,9%) e a duração do sono (47%). Também, 70% dos estudos tiveram como foco a ação ansiolítica, 23% o efeito no comportamento dos animais testados e 11% abordaram sobre atividade antidepressiva, como explicitado no Tabela 2.

Tabela 2 Descrição dos principais resultados nos estudos.

Autor	Principais achados
SAKALE M, M. E	O estudo avaliou cinco espécies de <i>Passiflora</i> , e mostrou que somente <i>Passiflora coccinea</i> na dose de 100mg/kg foi capaz de reduzir a latência do sono, embora não tenha alterado o tempo total de sono.
LIRA, S. R. S	O tratamento com dilactona do ácido valonéico 3,10 e 30 mg/kg reduziu a latência e aumentou a duração do sono.
STUTZ, F. F	Reduziu a latência para a indução do sono e aumentou o tempo de sono induzido por barbitúrico. Aliado ao tratamento com extrato etanólico da raiz de <i>Memora nodosa</i> .
VIEIRA, R. A	O estudo mostra que o tratamento com o extrato aquoso de <i>Stachytarpheta cayennensis</i> somente potencializou o sono barbitúrico. Assim, a potenciação do sono produzida pelo extrato aquoso deveu-se simplesmente a um efeito farmacocinético e não a uma atividade no sistema nervoso central.
GARGAN O, A. C	No teste de sono induzido por éter etílico, os óleos essenciais de <i>Citrus latifolia</i> , <i>Citrus reticulata</i> e <i>Citrus aurantium</i> apresentaram efeito na dose de 2,0g/kg. Somente <i>Citrus aurantium</i> foi capaz de alterar a latência na dose de 1,0g/kg
COSTA, C. A. R. A	O óleo essencial de <i>Cymbopogon citratus</i> demonstrou nas 1200 e 1600 mg/Kg do composto majoritário Citral que houve um aumento no tempo de duração do sono induzido por éter etílico.
LORENZO , M. A	Avaliou a atividade do tipo ansiolítica do extrato aquoso e de uma fração da <i>Cuphea cadhagenensis</i> , popularmente conhecida como sete-sangrias. Estudo avaliou o sono através do teste de sono induzido por barbitúrico, não apresentou nenhum resultado significativo em relação ao sono.
MELO, C. T. V	A riparina III, no teste do tempo de sono induzido por pentobarbital, mostrou uma potencialização do sono, que parece estar envolvido com processos farmacocinéticos ou com mecanismos de regulação do sono, já que o efeito sedativo não foi corroborado no campo aberto.
CARVALH O, R. S. M	O tratamento com baicaleína foi potencializado no teste do sono etéreo, nas concentrações de 0,02 e 0,2 pmol, independente de qualquer interferência metabólica sistêmica.

GALDINO, P. M	Avaliou as atividades farmacológicas do óleo essencial extraído das folhas de <i>Spiranthera odoratissima</i> no teste do sono induzido por pentobarbital, o óleo essencial reduziu a latência e aumentou o tempo de sono.
MOTA, V. G	Investigou possíveis efeitos psicofarmacológicos em modelos animais da Fração Clorofórmica de <i>Dioclea virgata</i> . As doses de 125 e 250 mg/kg induziram a uma diminuição na latência para início do sono, não alterando, no entanto, o tempo de sono.
CLAUDINO, F. S	Investigou-se os efeitos psicofarmacológicos em modelos animais da α,β -epóxi-carvona, monoterpene monocíclico obtido por síntese a partir da R-(-)-carvona. As doses de 300 ou 400 mg/kg induziram um aumento significativo do tempo de sono dos animais, não alterando, no entanto, a sua latência.
SILVA, M. R	Investigou de maneira comparativa o efeito de dois óleos essenciais, isolados das folhas de <i>Cymbopogon citratus</i> e de <i>Cymbopogon winterianus</i> . Ambos os óleos essenciais diminuíram significativamente o tempo de latência para dormir e a duração do sono no teste do sono induzido por barbitúrico, indicativo de atividade sedativa.
SANTI, D	Avaliou através de estudos etnofarmacológicos e bibliográficos, três plantas com um alegado efeito ansiolítico/hipnótico: <i>Humulus lupulus</i> , <i>Tilia cordata</i> e <i>Siparuna guianensis</i> . Os resultados mostraram que o <i>Humulus lupulus</i> aumentou o tempo total de sono induzido pelo pentobarbital sódico em uma das doses (500mg/kg) dos animais tratados.
RODRIGUES, S. A	Investigou os possíveis efeitos do extrato aquoso das folhas de <i>Pluchea sagittalis</i> , no Teste de Tempo de Sono Induzido por Barbitúrico observou-se diferença significativa no tempo total de sono, para todas as doses, com destaque para a dose de 400 mg/Kg que apresentou melhor efeito.
CÂNDIDO, E. A. F	Estudo sobre os efeitos fitoterápicos do extrato hidroalcoólico das folhas da <i>Hyptis fruticosa</i> . Foram evidenciados não haver diferença significativa entre os grupos experimentais em relação à latência do sono.
REICHERT, C. L	Avaliou o extrato aquoso bruto de <i>Tynanthus micranthus</i> . Foi possível observar um efeito analgésico em todas as concentrações e vias administradas. Em relação ao sono, não reduziu de forma significativa o tempo de latência, e nem aumentou de forma significativa a duração do sono.

Ainda na tabela 2 verificou-se estudos que analisaram a potencialização do efeito químico hipnótico em plantas. Destaca-se o hexobarbital e pentobarbital juntamente com as plantas *Aniba riparia* (nees) (Melo, 2006), *Spiranthera odoratissima* (manacá) (Galdino, 2011), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Tilia cordata* (teja) e *Siparuna guianensis* (negramina) (Santi, 2006).

4 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Após analisar o potencial terapêutico das plantas medicinais sobre a qualidade do sono foi possível identificar que algumas plantas como *Passiflora* (maracujá), *Cenostigma macrophyllum* tul. (caneleiro), *Memora nodosa* (caroba amarela), *Stachytarpheta cayennensis* vahl (gervão), *Citrus* (laranja), *Cymbopogon citratus* (capim cidreira), *Cymbopogon winterianus* (citronela), *Aniba riparia* (nees), *Scutellaria baicalensis* (raiz dourada), *Spiranthera odoratissima* (manacá), *Dioclea* sp. (mucunã), *Kaempferia galanga* (gengibre aromático), *Carum carvi* (cominho), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Tilia cordata* (teja), *Siparuna guianensis* (negramina) e *Pluchea sagittalis* (arnica) foram

pesquisadas, em sua maioria, de forma conjunta com alguns medicamentos que são antidepressivos, ansiolíticos e aqueles que podem vir a causar alterações no sono trazendo resultados significativos com destaque para a latência e o tempo de duração do sono (Sakalem, 2010; Lira, 2010; Stutz, 2011; Vieira, 2011; Gargano, 2007; Silva, 2009; Melo, 2006; Galdino, 2011; Mota, 2008; Claudino, 2007; Santi, 2006; Rodrigues, 2007).

Destaca-se que as plantas *Cuphea cartagensis* (sete-sangrias), *Hyptis fruticosa salzm. (ex) benth* (alecrim do campo) e *Tynanthus micranthus* (cipó-cravo) não tiveram resultados significativos em relação ao sono nos estudos analisados (Lorenzo, 2000; Cândido 2006; Reichert, 2011).

Nas pesquisas foram avaliadas as classes de medicamentos hipnóticos-sedativos (hexobarbital e pentobarbital) juntamente com as plantas *Aniba riparia* (Nees) (Melo, 2006), *Spiranthera odoratissima* (manacá) (Galdino, 2011), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Tilia cordata* (teja) e *Siparuna guianensis* (negramina) (Santi, 2006) e identificou-se que esta associação reduz a latência e aumenta o tempo de duração do sono. Latência do sono é o tempo que se leva para adormecer, e considera-se qualidade do sono boa quando a pessoa, após deitar, adormece em até 30 minutos ou menos (National sleep foundation, 2020).

A *Aniba riparia* diminuiu a latência do sono e aumentou a duração do sono na dose de 50 mg/kg (Melo, 2006). *Spiranthera Odoratissima* na dose de 500 mg/kg reduziu significativamente a latência ao sono e nas doses de 125, 250 e 500 mg/kg aumentou significativamente o tempo de sono (Galdino, 2011). As doses de 250, 500 e 750mg/kg de *T. cordata* e a *S. guianensis* não foram capazes de alterar o tempo total de sono induzido pelo pentobarbital sódico, já *H. lupulus* na dose de 500mg/kg aumentou significativamente o tempo total de sono. Nenhuma dessas plantas provocou diminuição da latência do sono (Santi, 2006).

Os ansiolíticos, como diazepam, foram utilizados para comparar seu efeito com as plantas *Pluchea sagittalis* (arnica) (Rodrigues, 2007), *Citrus* (laranja) (Gargano, 2007) e *Cymbopogon citratus* (capim cidreira) (Costa, 2007). Também foi identificado o uso de anestésico (tiopental) simultaneamente com a planta medicinal *Hyptis fruticosa salzm. (ex) benth* (alecrim do campo) (Cândido, 2006).

A associação do extrato de *Pluchea sagittalis* mostrou que na análise dos resultados superaram a capacidade hipnótico-sedativa do Diazepam 5mg/Kg, visto que essa substância é utilizada como droga de escolha para tratamento de distúrbios do sono. Com esses resultados confirma-se também a atividade do extrato de *Pluchea sagittalis* como depressor do sistema nervoso central. Além do efeito analgésico apresenta efeito hipnótico-sedativo com redução do tempo de latência do sono e aumento do tempo total de sono, fato identificado em todas as doses, pois ultrapassou o tempo de sono dos animais que receberam o Diazepam 5mg/Kg (Rodrigues, 2007).

Citrus aurantium l. (laranja-azedo) na dose de 1,0g/kg promoveu uma redução significativa no período de latência do sono. A duração do sono dos animais aumentou quando foram tratados com o Óleo Essencial (OE) na dose de 2,0g/kg ou pelo diazepam na dose de 5 mg/kg. Quanto à atividade ansiolítica apresentou efetividade nas doses de 1,0 e 1,5g/kg (Gargano, 2007). Em camundongos, os resultados foram sugestivos da presença de atividade ansiolítica após tratamento agudo com 1000 mg/Kg do OE de *C. citratus* utilizando como droga padrão o diazepam 1mg/kg. Já, quando associado a *Hyptis fruticosa salzm. (ex) benth* o teste do sono induzido pelo tiopental apresentou resultado significativo do efeito hipnótico/sedativo aumentando a duração do tempo de sono induzido (Cândido, 2006).

Nos dias atuais, diversas plantas vêm sendo estudadas por sua capacidade de modular o comportamento e o humor, tornando-se alternativas complementares para o tratamento da ansiedade, estresse e depressão (Gross et al., 2019). Sabe-se que há relação entre sono, ansiedade, estresse e depressão (Galvão et al., 2017) e que desde a antiguidade diversas matérias primas vegetais vêm sendo usadas para acalmar, induzir o sono ou diminuir a ansiedade, como a camomila (*Matricaria recutita l.*), o maracujá azedo (*Passiflora incarnata l.*), a valeriana (*Valeriana officinalis l.*), a melissa (*Melissa officinalis l.*) e a papoula (*Papaver somniferum l.*) (Sakalem, 2010).

A latência do sono foi abordada em alguns dos estudos analisados (Sakalem, 2010; Lira, 2010; Stutz, 2011; Gargano, 2007; Galdino, 2011; Mota, 2008; Claudino, 2007; Silva, 2009; Cândido, 2006; Reichert, 2011). Em relação a isso, o tratamento de camundongos com o extrato aquoso de *S. cayennensis* antes da administração do pentobarbital sódico foi associada com uma redução da

latência e prolongamento do tempo de sono induzido pelo barbitúrico, embora outros parâmetros registados nos diversos modelos farmacológicos comportamentais utilizados no rastreamento de uma possível atividade central não tenham diferido estatisticamente dos valores do grupo controle (Vieira, 2011).

As espécies de *Citrus* foram avaliadas quanto a sua capacidade para reduzir a latência e/ou aumentar o tempo de duração do sono, quando comparada com o veículo - grupo controle negativo. A droga padrão utilizada como controle-positivo foi o diazepam na dose de 5 mg/kg. O OE nas doses avaliadas não foi capaz de alterar significativamente a latência para o início do sono, mas na dose de 2,0 g/kg observou-se aumento significativo na duração do sono (Gargano, 2007).

O teste do sono induzido por pentobarbital sódico é utilizado para verificar uma atividade estimulante ou depressora do sistema nervoso central, pois drogas estimulantes reduzem o tempo de sono enquanto drogas depressoras, em geral, aumentam o tempo do sono induzido por barbitúricos. Neste teste o *S. odoratissima* observou-se que reduziu a latência e aumentou o tempo do sono, sugerindo um efeito depressor central (Galdino, 2011). Outro estudo com Epóxi-carvona (EC) durante o teste da potencialização do sono induzido por pentobarbital revelou que as doses de 200, 300 ou 400 mg/kg não afetaram a latência do sono e que EC na dose de 200mg/kg não promoveu alteração no tempo de sono. Contudo, nas doses de 300 ou 400 mg/kg houve um aumento significativo do tempo de sono dos animais (Claudino, 2007).

No teste de tempo de sono induzido por hexobarbital o *Passiflora coccinea* verificou-se redução da latência de sono dos animais na dose de 100mg/kg em relação ao grupo controle, mas não houve alteração do tempo total de sono (Sakalem, 2010). Em contrapartida, a dilactona do ácido valonéico, isolados de *Ceostigma macrophyllum tul.* nas doses de 10 e 30 mg/kg, reduziu significativamente a latência do sono dos animais e aumentou a duração do sono (Lira, 2010).

Os animais tratados com extrato etanólico da raiz de *M. nodosa* (EERMN) (2000 mg/Kg) apresentaram redução no tempo de latência do sono, e os tratamentos nas doses de 1000 e 2000 mg/Kg foram capazes de aumentar o tempo de recuperação do sono, sugerindo uma ação hipnosedativa do extrato nas referidas doses (Stutz, 2011).

Num estudo, que comparou o efeito de dois óleos essenciais isolados das folhas de *Cymbopogon citratus* (Cc) e de *Cymbopogon winterianus* (Cw), observou-se que o primeiro diminuiu o tempo em que os animais levaram para adormecer nas doses de 100 e 200 mg/kg, além de prolongar o tempo de sono nos animais induzidos por tiopental na dose de 40 mg/kg e na dose de 200 mg/kg. O tratamento agudo do óleo essencial de *C. winterianus* não apresentou efeito no tempo em que o animal levou para adormecer; no entanto, prolongou o sono dos animais nas concentrações de 100 e 200 mg/kg (Silva, 2009).

Em outra pesquisa, o óleo essencial de *C. citratus* aumentou o tempo de sono nas doses de 1500 e 2000 mg/Kg, respectivamente, e reduziu a latência do sono nas doses de 1000, 1500 e 2000 mg/Kg. Neste estudo foi utilizado como droga padrão o diazepam para a avaliação da atividade sedativa avaliada pelo modelo de sono induzido por éter etílico que demonstrou aumento no tempo de duração do sono, porém não apresentou resultado significativo em relação a latência do sono (Costa, 2007).

Resultados do estudo de Santi (2006) mostraram que o extrato do *H. lupulus* provocou um aumento significativo no tempo total de sono induzido pelo pentobarbital sódico na dose de 500mg/Kg, sugerindo um possível efeito hipnótico. Esse efeito não foi observado com as outras plantas estudadas como a *Tilia cordata* e *Siparuna guianensis*. Além disso, nenhuma planta, inclusive o próprio *H. lupulus*, diminuiu a latência de sono.

Na análise do tempo de duração do sono do extrato aquoso de *Pluchea sagittalis (lam.) cabrera* observou-se redução do tempo de latência do sono e aumento do tempo total de sono. Em relação às doses a de 400 mg/Kg mostrou-se mais eficiente (Rodrigues, 2007).

O tratamento dos camundongos com a Fração Clorofórmica de *Dioclea virgata* nas doses de 125 e 250 mg/kg não foi efetivo em aumentar o tempo de sono induzido por pentobarbital, embora tenham induzido uma diminuição na latência para início do sono. A dose de 500 mg/kg não interferiu significativamente na latência (Mota, 2008).

Já o extrato hidroalcoólico das folhas da *Hyptis fruticosa salzm. (ex) benth.* nas doses de 20mg/kg, 100mg/kg e 500mg/kg no teste de sono induzido por tiopental (60 mg/Kg) não mostrou diferença significativa entre os grupos experimentais quanto à latência do sono (Cândido, 2006). Da mesma forma que o extrato aquoso das folhas de *Tynanthus micranthus*, nas doses de 100, 300 e 600 mg/Kg, não reduziu de forma significativa a latência e nem aumentou a duração do sono no teste sono induzido por éter etílico (Reichert, 2011).

No estudo de Lorenzo (2000) avaliação extrato aquoso de uma fração da *Cuphea carthagenensis* sugere que esta planta não possui um perfil de ação semelhante aos benzodiazepínicos, pois mesmo nas doses mais altas utilizadas, não apresentou resultados significativos em relação ao sono induzido por barbitúricos.

Este estudo evidenciou lacuna de conhecimento no que diz respeito a estudos provenientes de Programas de Pós-Graduação em Enfermagem, considerando que não houveram produções neste programa e ocorreram nos Programas de Pós-Graduação de Farmácia, Biologia, Ciências, Medicina e Medicina Veterinária com possibilidades de inserção destes nas pesquisas sobre a temática, de forma a contribuir com a construção do conhecimento e aplicação prática das plantas medicinais. Ainda, permitiu identificar a necessidade de aprofundamento e do desenvolvimento de pesquisas futuras que abordem o efeito das plantas medicinais, ou dos seus diferentes compostos como terapêutica ou adjuvantes ao tratamento convencional direcionados à qualidade do sono em humanos.

Portanto, por meio da análise dos estudos foi possível identificar uma inclinação para estudos *in vivo* em especial ratos e camundongos e carência de estudos em humanos. A priori os tratamentos identificados utilizaram como via de administração dos OE a via oral, e que embora se careça de mais evidências, as frações de plantas parecem produzir melhores resultados na latência e duração do sono em doses maiores.

5 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sinalizam que em relação ao sono, o foco de atenção é a latência e o tempo de duração do sono, com a utilização de animais para a produção de evidências científicas, principalmente ratos e camundongos. Identificou-se que a planta mais pesquisada foi a *Cymbopogon citratus* (capim cidreira), que em relação ao sono pode promover a diminuição da latência e o aumento do tempo de duração do sono.

Esta pesquisa apontou como tendência a avaliação do efeito de diversos tipos de plantas, sem focar determinada espécie. Futuros estudos devem aprofundar a investigação destas plantas, partindo dos resultados já obtidos, de forma a melhorar as evidências científicas dos efeitos destas plantas.

6 REFERÊNCIAS

Barros, M. B. A., Lima, M. G., Ceolim, M. F., Zancanella, E. & Cardoso, T. A. M. O. (2019). Qualidade do sono, saúde e bem-estar em estudo de base populacional. *Rev Saude Publica*, 53(82):1-12. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001067>.

Borges, F. V., Sales, M. D. C. (2018). Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. *Pensar Acadêmico*, 16(1):13-27. <https://doi.org/10.21576/pa.2018v16i1.18>.

Cândido, E. A. F. (2006) Caracterização parcial do extrato hidro alcóolico das folhas de *hyptis fruticosa* no sistema nervoso central de camundongos. [Dissertação, Mestrado em Medicina]. Universidade Federal do Sergipe. <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/3705>

Carvalho, R. S. M. (2012). Caracterização da atividade da baicaleína no SNC e estudo da relação estrutura-atividade tipo-ansiolítica de flavonas relacionadas. [Tese, Doutorado em Farmácia]. Universidade Federal de Santa Catarina. <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/95456>

Claudino, F. S. (2001). Caracterização da atividade anticonvulsivante de epóxi-carvona em modelos animais. [Tese, Doutorado em Farmácia]. Universidade Federal da Paraíba.

<https://www.livrosgratis.com.br/ler-livro-online-94453/caracterizacao-da-atividade-anticonvulsivante-de-epoxi-carvona-em-modelos-animais>

Costa, C. A. R. A. (2007). Estudo da ação ansiolítica e sedativa de preparações obtidas de *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf. [Dissertação, Mestrado em Ciência]. Universidade Estadual Paulista. <http://hdl.handle.net/11449/91665>

Galdino, P. M. (2011). Avaliação da atividade tipo ansiolítica do óleo essencial das folhas de *spiranthera odoratissima* a. St. –hil. – possível mecanismo envolvido. [Dissertação, Mestrado em Biologia]. Universidade Federal de Goiás. <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/4301>

Galvão, A., Pinheiro, M., Gomes, M.J. & Ala, S. (2017). Ansiedade, stress e depressão relacionados com perturbações do sono-vigília e consumo de álcool em alunos do ensino superior. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, (Spe 5): 08-12. <http://dx.doi.org/10.19131/rpesm.0160>

Gargano, A. C. (2007). Estudo da atividade ansiolítica e sedativa do óleo essencial das cascas de frutos de espécies do género *Citrus*. [Dissertação, Mestrado em Ciências]. Universidade Estadual Paulista. <http://hdl.handle.net/11449/91664>

Gross, A. V., Stolz, E. D., Muller, L. G., Rates, S. T. K. & Ritter, M. R. (2019) Medicinal plants for the "nerves": a review of ethnobotanical studies carried out in South Brazil. *Acta Bot. Bras.*, 33(2):269-282. <https://doi.org/10.1590/0102-33062018abb0386>

Fonseca, R. C. & Giotto, A. C. (2021). Utilização e conhecimento de discentes sobre plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Inic Cient e Ext.*, 4(1): 613-23. <https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/322>

Lira, S. R. S. (2010). Estudo farmacológico dos efeitos gastrointestinais e comportamentais do lupeol e da dilactona do ácido valonólico, isolados de *cenostigma macrophyllum* tul., em roedores. [Tese, Doutorado em Farmácia]. Universidade Federal do Ceará. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/3938>

Lorenzo, M. A. (2000). Estudo do Efeito do tipo Ansiolítico da *Cuphea Cartagenensis* (JACQ.) J. F. MACBR (SETE-SANGRIAS) em camundongos. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal de Santa Catarina. <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/78537>

Melo, C. T. V. (2006). Estudo dos efeitos farmacológicos de (O-METIL)-N-2,6-Dihidroxi-benzoil Tiramina (Riparina III) de *Aniba Riparia* (NEES) mez (Lauraceae) em modelos comportamentais de ansiedade e depressão em camundongos. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal do Ceará. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2223>

Mendes, D. S., Morais, F. S., Lima, G. O., Silva, P. R., Cunha, T. A., Crossetti, M. G. O. & Riegel F. (2019). Benefícios das práticas integrativas e complementares no cuidado de enfermagem. *Journal Health NPEPS*, 4(1): 302-318. <http://dx.doi.org/10.30681/252610103452>

Minayo, M. C. S. (2014). *O Desafio do Conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde*. 14ª ed. São Paulo: Hucitec.

Mota, V. G. (2008). Estudos Psicofarmacológicos de *Dioclea* sp. (Fabaceae) em Modelos Animais. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal da Paraíba. <https://livros01.livrosgratis.com.br/cp100703.pdf>

National sleep foundation. (2023, Fev 22). What is sleep quality? <https://www.thensf.org/what-is-sleep-quality/#:~:text=How%20Do%20You%20Measure%20Good,the%20sleep%20you%20are%20getting>

Neto, I. J. M., Costa, S. S. L., Barboza V. N., Vale, C. M. G. C., Nunes, F. V. A., Aires, C. A. M., Moraes, M. & Brito, T. S. (2022). Plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado da saúde mental em tempos de pandemia: uma revisão da literatura. *Rev Med*, 101(3):1-13. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v101i3e-183634>

Organização mundial da saúde. (2022, Jun 22). Who Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019. <https://www.who.int/traditionalcomplementaryintegrativemedicine/>

Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39(5): 603-613. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(00\)00154-9](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(00)00154-9)

Reichert, C. L. (2011). Avaliação da aplicação de modelos comportamentais na busca de planta promissora para produção de novos produtos para ansiedade e depressão na indústria farmacêutica nacional. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal de Santa Catarina. <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/96044>

Rodrigues, S. A. (2007). Toxicidade aguda e efeitos analgésico e depressor do extrato aquoso obtido das folhas de *pluchea sagitalis* (lam.) Cabrera (quitoco). [Dissertação, Mestrado em Medicina]. Universidade Federal do Sergipe. <http://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/3844>

Rogério, L. V. F. & Ribeiro, J. C. (2021). Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 3(2):35-44. <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-4>

Sakalem, M. E. (2010). Avaliação fitoquímica e dos efeitos sobre o sistema nervoso central de cinco espécies de *passiflora* (macarujá). [Dissertação, Mestrado em Ciências]. Universidade Federal de São Paulo. <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9123>

Santi, D. (2006). Avaliação farmacológica e prospecção fitoquímica de três diferentes plantas com possível efeito ansiolítico. [Dissertação, Mestrado em Ciências]. Universidade Federal de São Paulo. <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/23465>

Silva, G. A. V., Silva, G. S. A., Silva, R. M., Andolhe, R., Padilha, K. G. & Costa, A. L. S. (2017). Estresse e coping entre profissionais de enfermagem de unidades de terapia intensiva e semi-intensiva. *Rev enferm UFPE*, 11(Supl 2): 922-31. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i2a13461p922-931-2017>

Silva, M. R. (2009). Estudo comparativo dos efeitos dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* e *Cymbopogon winterianus* (POACEAE) no sistema nervoso central de camundongos. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal do Ceará. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2584>

Stanley, D. (2018). *How to Sleep Well: The Science of Sleeping Smarter, Living Better and Being*. Capstone.

Stutz, F. F. (2011). Avaliação farmacológica do extrato etanólico da raiz de *memora nodosa* (silva manso) miers no sistema nervoso central. [Dissertação, Mestrado em Medicina Veterinária]. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. <https://tede.ufrj.br/jspui/handle/jspui/4026>

Vieira, R. A. (2001). Avaliação dos efeitos centrais do extrato aquoso (EA) de *stachytarpheta cayennensis* Vahl. [Dissertação, Mestrado em Farmácia]. Universidade Federal de Santa Catarina. <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/81462>

Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C. & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: melatonina as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 250:e117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>