

# RELISZA<sup>®</sup>

Ansiolítico e sinaptogênico

## **SAÚDE MENTAL EM TODAS AS FASES DA VIDA**

70% de melhora na ansiedade e humor

Efeitos em até 3 semanas

Neuroproteção e neuroplasticidade

Tripla mecanismo de ação

**Uso em crianças a partir de 6 anos de idade**

## Identificação

**Grau:** Farmacêutico ( )    Alimentício (x)    Cosmético ( )    Reagente P.A. ( )

**Uso:** Interno (x)    Externo ( )

**Especificação técnica / Denominação botânica:** Extrato das folhas de *Melissa officinalis* com tecnologia Phytosome®.

**Equivalência:** Não aplicável.

**Correção:**

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Não aplicável.

**Fórmula Molecular:** Não aplicável.

**Peso Molecular:** Não aplicável.

**DCB:** Não aplicável.

**CAS:** *Melissa officinalis*: 84082-61-1; fosfolipídeos (lecitinas): 8002-43-5

**INCI:** Não aplicável.

**Sinonímia / Nome popular:** Erva-cidreira, *lemon balm*.

**Aparência Física:** Pó de cor marrom claro.

**Composição:** Extrato das folhas de *Melissa officinalis* padronizado em  $\geq 17\%$  de ácidos hidroxicinâmicos, envolvidos em fosfolipídeos por tecnologia Phytosome®.

## Características Especiais

- Tecnologia Phytosome®
- Uso a partir de 6 anos
- Produto de origem natural
- Glúten-free
- Vegano
- Kosher
- Vencedor NutraIngredients 2024

## Aplicações

### Propriedades:

- Redução da ansiedade e estresse
- Aumento da reserva cognitiva
- Melhora da qualidade do sono
- Aumento da capacidade funcional
- Atividade antioxidante
- Ação antiespasmódica
- Neuroproteção e neuroplasticidade

### Indicações:

- Sintomas e transtornos da ansiedade
- Declínios cognitivos
- Insônia e distúrbios circadianos
- Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
- Transtorno do espectro autista (TEA)

**Via de Administração/Posologia ou Concentração:** Via oral.

- **Crianças de 6 a 11 anos:** ingerir uma dose de 100 mg de **RELISSA®**, de uma a duas vezes ao dia.
- **Adultos e adolescentes a partir de 12 anos:** ingerir uma dose 200 mg de **RELISSA®**, de uma a duas vezes ao dia.

**Observações Gerais:** Não aplicável.

## Considerações iniciais

RELISSA® é um fitoativo obtido de *Melissa officinalis* (*lemon balm* ou erva-cidreira), padronizado em 17% de ácidos hidroxicinâmicos com tecnologia PHYTOSOME®, que confere maior potência de ação e eficácia. Seus benefícios sobre a saúde mental são abrangentes, com ação ansiolítica que propicia efeito tranquilizante, relaxante, de melhora do sono e elevação do humor, além de benefício cognitivo e prevenção de doenças neurodegenerativas, por meio de mecanismos específicos que envolvem, desde a modulação da GABA-T e da MAO-A, até o estímulo de BDNF para neuroproteção e neuroplasticidade.

### RELISSA® NA SAÚDE MENTAL - EFEITOS E AÇÕES

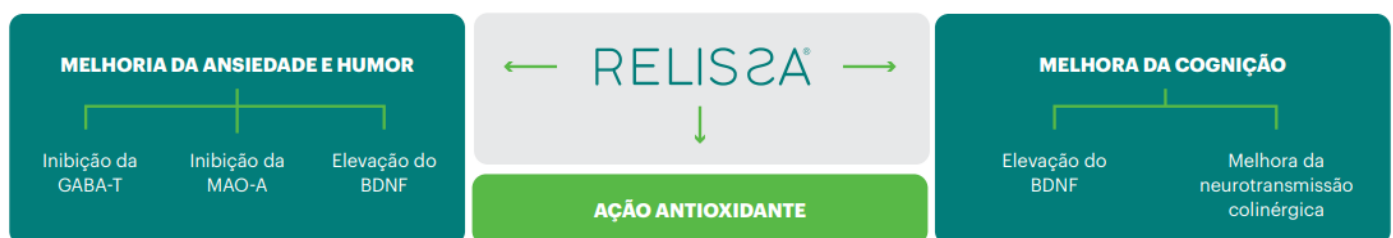


Figura 1. Efeitos do tratamento com RELISSA® e respectivos mecanismos de ação (adaptado de AKHONDZADEH et al., 2003; KENNEDY et al., 2003; BANO et al., 2023; KARA et al., 2024).

## Tecnologia Phytosome®

A biodisponibilidade é um aspecto fundamental para garantir a eficácia de compostos ativos naturais e envolve um processo complexo de várias etapas diferentes, como fases de liberação, absorção, distribuição, metabolismo/biotransformação e eliminação/excreção (REIN et al., 2013).

Para atingir os objetivos terapêuticos, é preciso considerar estratégias (PHYTOSOME®) que otimizem a biodisponibilidade na administração oral. Apesar do potencial para benefícios à saúde, muitos compostos naturais apresentam absorção intestinal pequena, o que dificulta uma biodisponibilidade adequada e limita a eficácia e aplicação clínica. A baixa taxa de absorção de tais constituintes pode ser resultado de baixa solubilidade, existência de anéis polifenólicos nas estruturas químicas e alto peso molecular. No caso de *Melissa officinalis*, a composição química é muito relacionada aos compostos polifenólicos, representados por ácidos fenólicos, especialmente os hidroxicinâmicos como consta na padronização de RELISSA® (ácidos rosmarínico, p-cumárico, siríngico, cafeico, clorogênico e ferúlico) e flavonoides (rutina, miricetina, quercetina, kaempferol e outros) (ARCEUSZ; WESOLOWSKI; ULEWICZ-MAGULSKA, 2015; BARANI et al., 2021).

PHYTOSOME® é uma tecnologia patenteada que constitui um sistema nanoparticular e vesicular de liberação de ativos naturais de baixa solubilidade e biodisponibilidade limitada. São complexos de fosfolípidos (como a fosfatidilcolina) e compostos ativos naturais, ligados em suas estruturas, por meio de uma reação entre a cabeça polar da fosfatidilcolina e os compostos presentes nos extratos de plantas. Com a utilização de PHYTOSOME®, ocorre uma otimização de parâmetros farmacocinéticos, como o aumento da absorção, da biodisponibilidade e de fitoativos quando administrados por via oral e, conseqüentemente, de parâmetros farmacodinâmicos, com uma ação terapêutica mais efetiva e maior potência, considerando a efetividade do tratamento com a utilização de doses mais baixas (figura 2) (LU et al., 2019; BARANI et al., 2021).

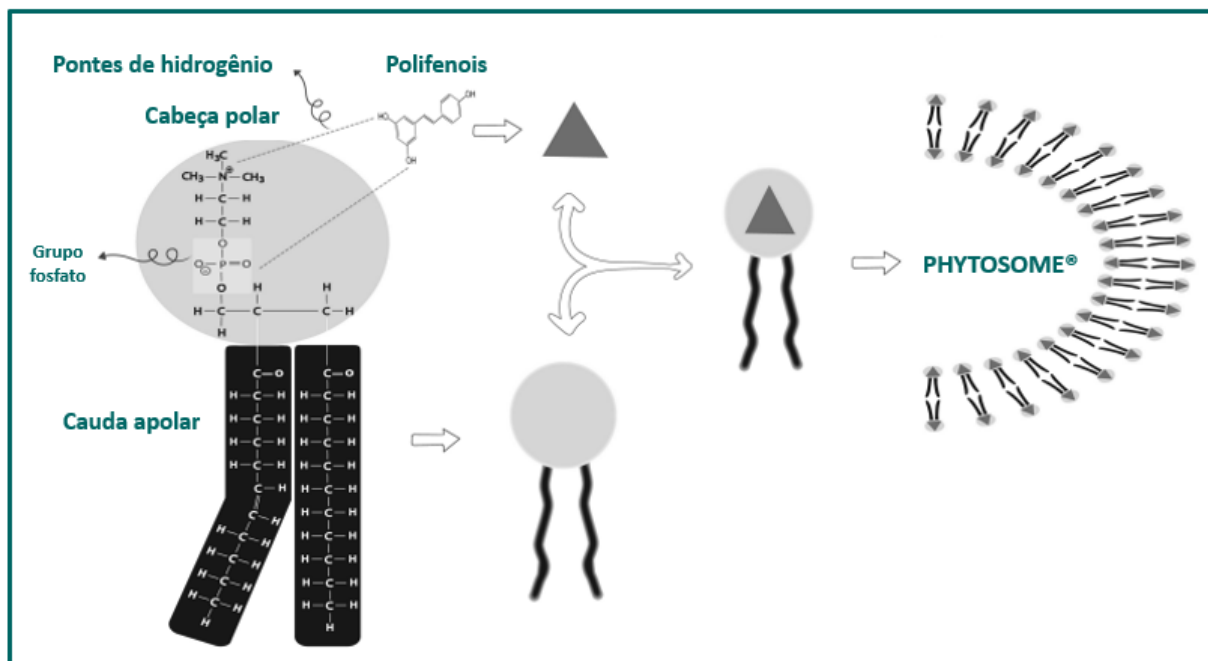


Figura 2. Representação esquemática para a formação de estruturas com tecnologia PHYTOSOME® (BARANI et al., 2021).

## Estudos clínicos com RELISSA®

Em estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, 100 participantes saudáveis, com queixa de grau moderado de depressão, ansiedade ou estresse, com pontuações  $\geq 14$ ,  $\geq 10$  e  $\geq 19$  (*Depression, Anxiety, and Stress Scale - DASS-42*) ou sono insatisfatório, com pontuações  $> 5$  (*Pittsburgh Sleep Quality Index -PSQI*), foram divididos em 2 grupos (RELISSA® n = 52 e placebo n = 48). Após 3 semanas de tratamento, a qualidade do sono foi melhorada em 67,8 pela escala PSQI (escores variaram de  $10,9 \pm 43,3$  para  $3,5 \pm 2,6$ ). Adicionalmente, pela avaliação da escala DASS-42 e da escala *Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing (WEMWBS)*, foi observada melhora de 69,8, 70,4, 68,8 e 44,9%, respectivamente, na **ansiedade** (de  $22,2 \pm 7,2$  para  $6,7 \pm 3,8$ ), **humor** (de  $23,3 \pm 7,9$  para  $6,9 \pm 4,5$ ), **sensação de estresse** (de  $26,3 \pm 7,7$  para  $8,2 \pm 4,8$ ) e **bem-estar mental** (de  $34,5 \pm 9,5$  para  $50,0 \pm 9,0$ ) (figura 3). De forma relacionada, a figura 4 demonstra os dados absolutos utilizados no cálculo dos percentuais de melhora demonstrados na figura 3 (BANO et al., 2023).

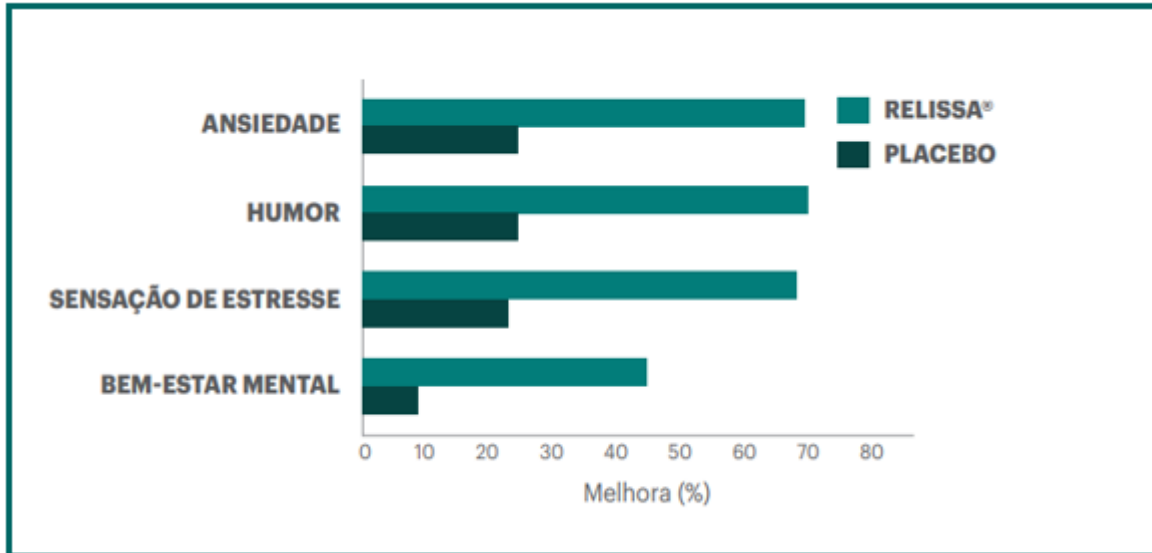


Figura 3. Efeitos (porcentagem de melhora) do tratamento de 3 semanas com RELISSA® (adaptado de BANO et al., 2023).

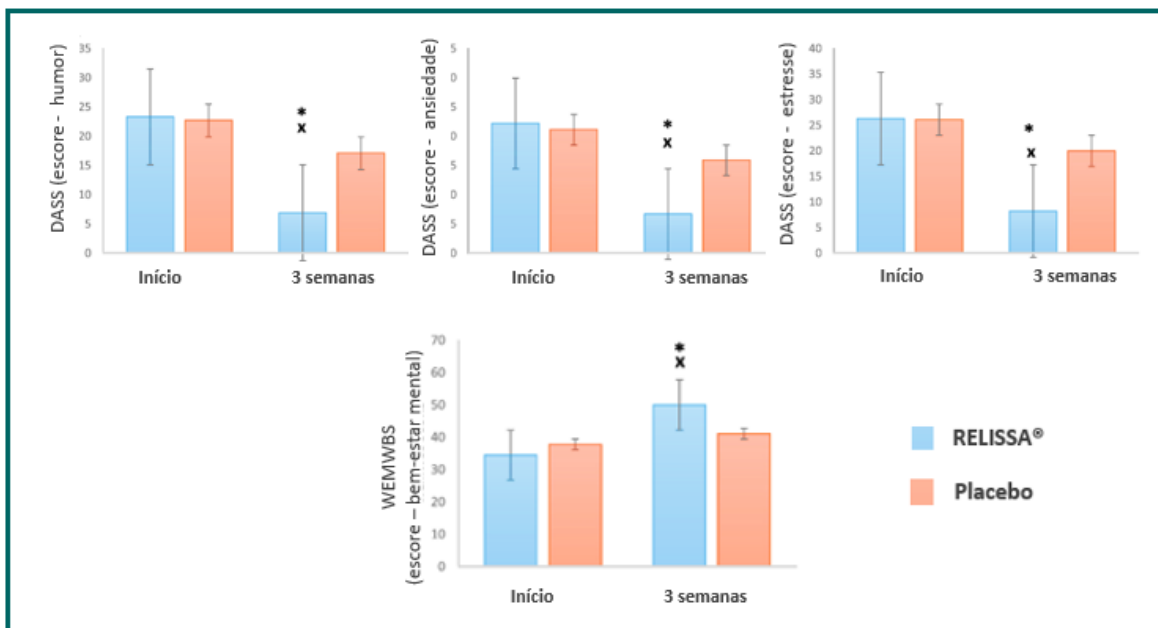


Figura 4. Efeitos (média dos escores por grupo ± erro padrão da média) do tratamento de 3 semanas com RELISSA® sobre a ansiedade, humor, sensação de estresse e bem-estar mental ( $p < 0,05$  estatisticamente significativo: x, diferenças entre grupos em 3 semanas de tratamento; \*, interação grupo × tempo (BANO et al., 2023).

No mesmo estudo, o tratamento com RELISSA® por 3 semanas melhorou a **qualidade do sono** em 68%, por meio da escala PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), com redução de escores de  $10,9 \pm 4,3$  para  $3,5 \pm 2,6$ . Da mesma forma, a **qualidade de vida total**, medida pela escala WHO-QoL-BREF, melhorou em 46%, com aumento de escores de  $5,0 \pm 1,3$  para  $7,3 \pm 1,3$ . Estes dados estão representados, respectivamente, nas figuras 5 e 6 (BANO et al., 2023).

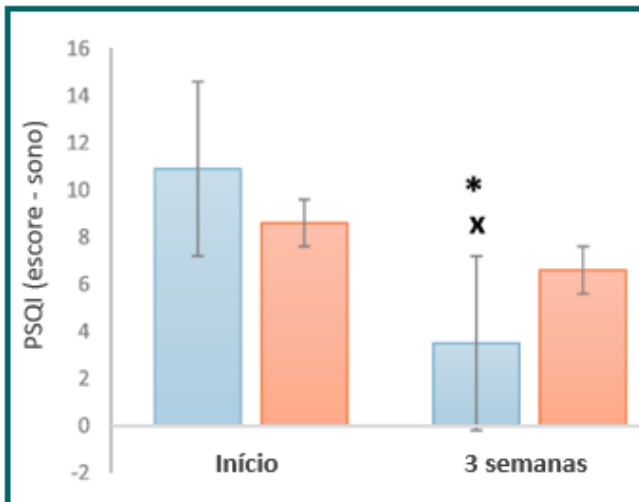


Figura 5. Efeitos (média dos escores por grupo  $\pm$  erro padrão da média) do tratamento de 3 semanas com RELISSA® sobre a qualidade do sono ( $p < 0,05$  estatisticamente significativo: x, diferenças entre os grupos em 3 semanas de tratamento; \*, interação grupo  $\times$  tempo. (BANO et al., 2023).

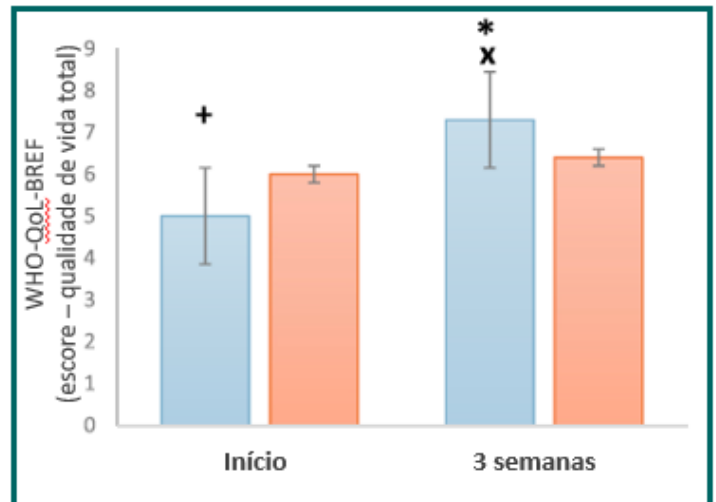


Figura 6. Efeitos (média dos escores por grupo  $\pm$  erro padrão da média) do tratamento de 3 semanas com RELISSA® sobre a qualidade de vida total ( $p < 0,05$  estatisticamente significativo: +, diferenças entre os grupos no início do estudo; x, diferenças entre os grupos em 3 semanas de tratamento; \*, interação grupo  $\times$  tempo. (BANO et al., 2023).

## Outros estudos clínicos (melhora cognitiva)

Em estudo clínico controlado por placebo e realizado em três centros de pesquisas, participaram indivíduos com doença de Alzheimer de leve a moderada, diagnosticados de acordo com o National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) e com idades de 65 a 80 anos ( $n = 42$ ; 18 mulheres e 24 homens, sendo 21 indivíduos em cada grupo de tratamento - Melissa officinalis e placebo). Os tratamentos foram realizados durante 16 semanas e, a cada semana, os participantes foram avaliados nas seguintes escalas: ADAS-cog (Cognitive Subscale of Alzheimer’s Disease Assessment Scale) e CDR (Clinical Dementia Rating). A melhora cognitiva foi observada no grupo tratado com os ativos de Melissa officinalis (presentes em RELISSA®), com redução ao longo do tempo dos escores das duas escalas utilizadas para avaliação. Na ADAS-cog, os efeitos já foram significativos estatisticamente a partir da 4ª semana e na CDR, na 8ª semana (figura 7). Ao longo deste mesmo estudo, também foram avaliados alguns aspectos sobre segurança, sendo observados 6 tipos de efeitos colaterais em poucos

pacientes, porém sem diferenças significativas entre os grupos (manifestações de sintomas da própria doença ou ocorrências individuais não relacionadas ao tratamento), exceto a redução da agitação (6 indivíduos no grupo placebo e apenas 1 indivíduo no grupo *Melissa officinalis*), o que reflete a importância desta espécie medicinal também como ansiolítica e tranquilizante, o que pode ser importante em portadores de demências (tabela 1) (AKHONDZADEH et al., 2003).

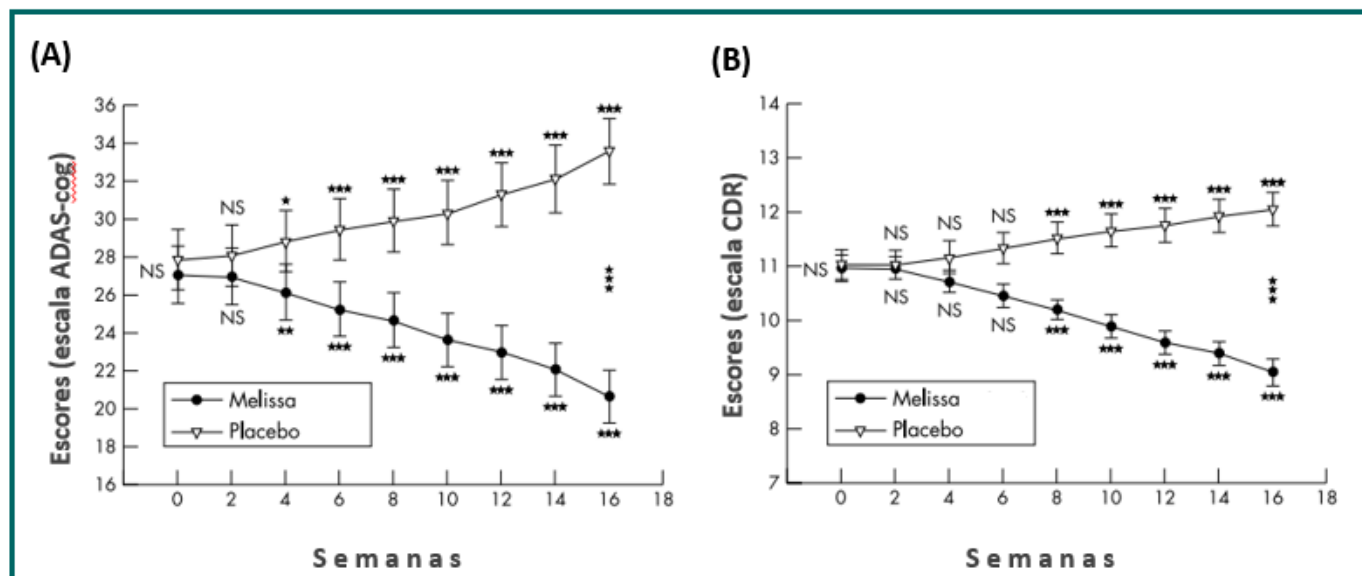


Figura 7. Efeitos registrados semanalmente do tratamento durante 16 semanas com os ativos de *Melissa officinalis* sobre aspectos cognitivos por meio dos escores (média  $\pm$  desvio padrão da média), das escalas ADAS-cog (A) e CDR (B)  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (AKHONDZADEH et al., 2003).

Tabela 1. Número de pacientes com apresentação de efeitos colaterais durante o tratamento de 16 semanas com os ativos de *Melissa officinalis* e com o placebo (AKHONDZADEH et al., 2003).

Efeito colateral	Grupo <i>Melissa officinalis</i>	Grupo placebo	Valor de p
Agitação	1	6	0,03
Vômito	3	1	1,00
Tontura	1	1	1,39
Chiado no peito	2	0	0,10
Dor abdominal	2	0	0,48
Náusea	1	0	0,48



## Estudos pré-clínicos (farmacologia e mecanismos de ação)

### Sinapses GABAérgicas (GABA-transaminase)

RELISSA® possui propriedades estimuladoras das sinapses GABAérgicas, que são depressoras do sistema nervoso central e resultam em atividade ansiolítica. O mecanismo de ação proposto é a inibição da enzima GABA-T (GABA-transaminase), responsável pela metabolização/degradação do GABA (ácido gama-aminobutírico). Com a inibição da GABA-T, ocorre um aumento nos níveis cerebrais de GABA e uma elevação subsequente nesta neurotransmissão, que possui característica depressora. Dentre os constituintes bioativos de RELISSA®, da classe dos ácidos hidroxicinâmicos, o ácido rosmarínico é um dos importantes marcadores, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica para exercer seus efeitos psicofarmacológicos, incluindo o potencial de inibir a enzima GABA-T (AWAD et al., 2007; AWAD et al., 2009).

RELISSA® foi testada em cultura de células de neuroblastoma da linhagem SH-SY5Y (CRL-2266), em diferentes concentrações (0,02, 0,03, 0,05, 0,09, 0,12 e 0,15 mg/mL para investigar seu efeito inibitório na enzima GABA-T. O extrato convencional de *Melissa officinalis* (sem a tecnologia Phytosome®) foi utilizado em maiores concentrações (0,04-0,42 mg/mL). Relissa® demonstrou um forte efeito inibitório da GABA-T, com um valor de IC<sub>50</sub> de 0,064 mg/mL, equivalente a 4 vezes mais potência que o extrato convencional, que exibiu potência reduzida (IC<sub>50</sub> de 0,27 mg/mL). Somente o carreador Phytosome® (usado como controle e sem os ativos da espécie vegetal) não apresentou nenhuma atividade inibidora da GABA-T (figura 8) (KARA et al., 2024).

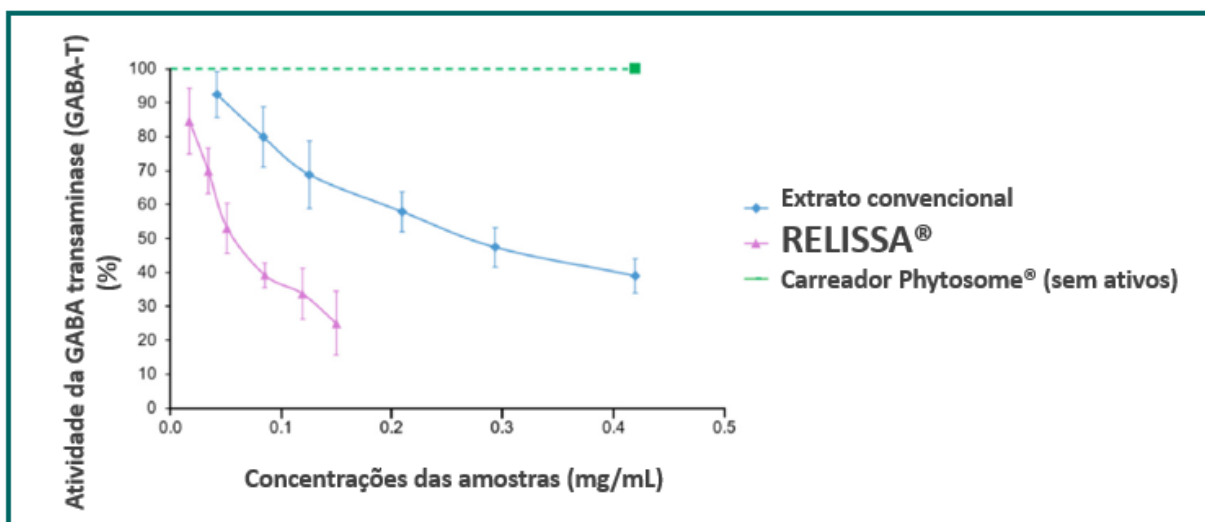


Figura 8. Efeitos de RELISSA®, do extrato convencional de *Melissa officinalis* e do carreador Phytosome® na inibição da GABA transaminase - GABA T (média de resultados em triplicata ± desvio padrão da média) (KARA et al., 2024).

## BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

O BDNF pertence à família das neurotrofinas, que são fatores de crescimento com efeitos tróficos nos neurônios. Este fator é a neurotrofina mais amplamente distribuída no sistema nervoso central e é altamente expressa no córtex pré-frontal e hipocampo. De forma geral, as neurotrofinas regulam a sobrevivência, diferenciação e diferenciação dos neurônios durante a embriogênese e após o nascimento. No sistema nervoso maduro, modulam a transmissão sináptica e a morfologia axonal, além de afetar o comportamento, aprendizagem, memória, cognição e outros processos. O BDNF é um alvo a ser explorado no desenvolvimento, monitorização do tratamento e farmacoterapia de doenças, com especial ênfase na epilepsia, depressão, anorexia, obesidade, esquizofrenia, declínios cognitivos diversos e demências, como a doença de Alzheimer (GLIWÍŃSKA et al., 2023).

Como mencionado por Naseri et al. (2021), há indicações da espécie vegetal presente em RELISSA® (*Melissa officinalis*) em vários distúrbios do sistema nervoso central e incluindo a melhora de processos cognitivos (efeito nootrópico).

Foi feita uma análise *in vitro*, em células da linhagem SH-SY5Y (neuroblastoma) semeadas em frascos de cultura e cotratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (para induzir estresse oxidativo) e tratadas com diferentes concentrações de RELISSA®, extrato convencional de *Melissa officinalis* e o carreador Phytosome® (usado como controle e sem os ativos da espécie vegetal). Após o período de incubação, o sobrenadante da cultura celular foi preparado e os níveis de BDNF avaliados. A presença de RELISSA® aumentou os níveis de BDNF (nas maiores concentrações de 250 e 500 µg/mL), enquanto o extrato convencional e o carreador Phytosome® não levaram a um aumento nos níveis de BDNF nas células SH-SY5Y (Figura 9) (KARA et al., 2024).

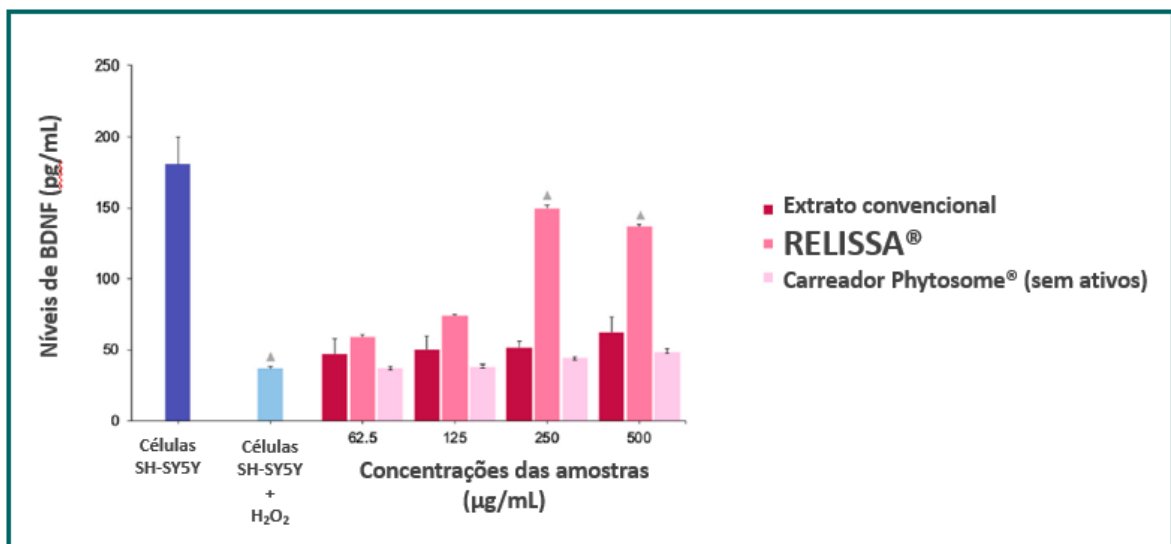


Figura 9. Efeitos de RELISSA®, do extrato convencional de *Melissa officinalis* e do carreador Phytosome® na produção de BDNF em células de neuroblastoma (SH-SY5Y) previamente tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para indução de estresse oxidativo (média de resultados em triplicata ± desvio padrão da média).  $p < 0,05$ , comparado ao controle das células SH-SY5Y/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (KARA et al., 2024).

## Sinapses monoaminérgicas (monoaminoxidase)

As monoaminoxidases (MAOs) são enzimas que catalisam a desaminação oxidativa de aminas biogênicas, como os neurotransmissores serotonina, dopamina e norepinefrina. Duas isoformas (MAO-A e MAO-B) foram identificadas, mas diferem nas especificidades do substrato, afinidade do inibidor, expressão relativa e localização tecidual. A MAO-A tem alta afinidade pela serotonina e, em menor grau, pela norepinefrina. Desta forma, inibidores da MAO são prescritos principalmente para o controle do comportamento emocional (ex.: depressão e transtornos de ansiedade) e doenças neurodegenerativas (ex.: doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outras) (OSTADKARAMPOUR, PUTNINS, 2021)

Foi feita uma análise *in vitro*, com uso de um *kit* de ensaio tipo *screening* para inibidores da MAO-A (Abcam, Cambridge, United Kingdom), com avaliação da atividade de diferentes concentrações de RELISSA®, do extrato convencional de *Melissa officinalis* e do carreador Phytosome® (usado como controle e sem os ativos da espécie vegetal). Na sequência dos procedimentos do ensaio, a fluorescência foi medida (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, United States) e o percentual de inibição relativa da MAO-A foi calculado, de acordo com uma fórmula que acompanhou o protocolo. RELISSA® apresentou atividade inibidora da MAO-A próxima aos 100% em todas as concentrações utilizadas (Figura 10) (KARA et al., 2024).

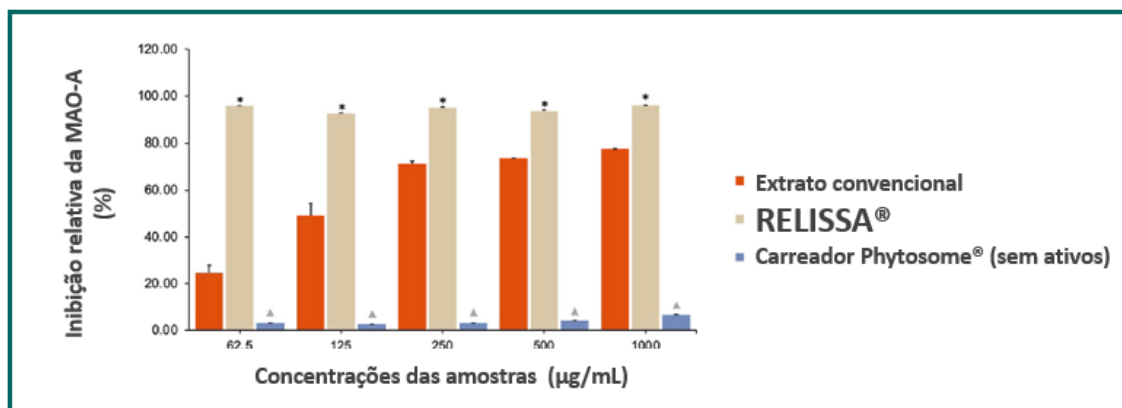


Figura 10. Efeitos de RELISSA®, do extrato convencional de *Melissa officinalis* e do carreador Phytosome® (média de resultados em triplicata  $\pm$  desvio padrão da média) na inibição da enzima MAO-A. \*  $p < 0,05$ , RELISSA® comparado ao extrato convencional; ▲  $p < 0,05$ , Phytosome® comparado à RELISSA® e ao extrato convencional (KARA et al., 2024).

## Indicações gerais

- RELISSA® pode ser utilizada em todas as fases da vida, considerando crianças a partir de 6 anos, com diferentes finalidades, principalmente, em distúrbios do sistema nervoso central, como ansiedade, distúrbios do humor excitabilidade e sensação de estresse, distúrbios do sono e da cognição, em função de sua ação neurotrópica. Além disto, outras ações, podem ser destacadas também antiespasmódica, analgésica (relacionadas às ações depressoras) e anti-inflamatória e antioxidante, em função do conteúdo fenólico que reduz os danos causados pelo estresse oxidativo às células, colaborando para a manutenção da estrutura e função dos neurônios (SEPAND et al., 2013; SHAKERI, SAHEBKAR, JAVADI, 2016; CUI, LIN, LIANG, 2020; ZAM et al., 2022).

## Indicações especiais

### Crianças

- RELISSA® pode ser utilizada em crianças a partir de 6 anos, portadoras do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), em função de seus efeitos ansiolíticos e nootrópicos (ANHEYER et al., 2017; DUTTA et al., 2022; GOLSORKHI et al., 2023). Além disto, em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), especialmente aquelas que apresentam distúrbios do sono (prevalência entre 50 a 80%), que levam à piora de diversos sinais e sintomas do autismo. Importante salientar sempre a importância do acompanhamento clínico tanto no TDAH, quanto no TEA (ANHEYER et al., 2017; ESPOSITO et al., 2020; DUTTA et al., 2022; GOLSORKHI et al., 2023).

### Idosos

- RELISSA® pode ser utilizada em idosos com redução cognitiva normal/fisiológica relacionada ao envelhecimento, portadores de declínio cognitivo leve e mesmo naqueles já acometidos por demências (ex.: doença de Alzheimer), para melhora e redução da progressão (AKHONDZADEH et al., 2003; NOGUCHI-SHINOHARA et al., 2020).

## Outras informações (cuidados e precauções)

**Efeitos Adversos:** Nenhum evento adverso foi relatado durante os estudos **nas doses indicadas**.

**Contraindicações/Precauções:** Não recomendado o uso em casos de hipersensibilidade, gestação e lactação. O uso deve ser feito com orientação e acompanhado por profissional de saúde habilitado. Deve ser utilizado com cautela em pacientes que fazem uso de medicamentos psicotrópicos convencionais.

## Farmacotécnica

**Estabilidade (produto final):** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**pH Estabilidade (produto final):** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**Solubilidade:** Água.

**Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:** Utilizar excipientes para extratos naturais.

**Orientações Farmacotécnicas:** Não aplicável.

**Compatibilidades (para veículos):** Não aplicável.

**Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos):** Não aplicável.

**Incompatibilidades:** Não aplicável.

**Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:** Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente.

**Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:** De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

## Formulações

### Uso oral

Saúde cognitiva	
RELISSA®	100 mg
NEUROZEN®	250 mg
Excipiente	q.s.p. 1 cápsula

**Posologia:** Tomar uma dose, duas vezes ao dia.

Saúde cognitiva	
RELISSA®	200 mg
Bacopa monnieri 30% bacosídeos	200 mg
Excipiente	q.s.p. 1 cápsula

**Posologia:** Tomar uma dose, duas vezes ao dia.

#### Foco e redução da ansiedade

RELISSA®	200 mg
HSFOCUS®	200 mg
Excipiente	q.s.p. 1 cápsula

**Posologia:** Tomar uma dose ao dia.

## Sugestões de formas farmacêuticas

Cápsula; goma; chocolate; suspensão; sachê.

**\*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista, farmacêutico).**

## Referências

Material do fornecedor, 2024.

AKHONDZADEH, S.; NOROOZIAN, M.; MOHAMMADI, M. et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2003; 74(7): 863-866.

ANHEYER, D.; LAUCHE, R.; SCHUMANN, D. et al. Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. **Complement Ther Med**. 2017; 30: 14-23.

ARCEUSZ, A.; WESOLOWSKI, M.; ULEWICZ-MAGULSKA, B. Flavonoids and phenolic acids in methanolic extracts, infusions and tinctures from commercial samples of lemon balm. **Nat Prod Commun**. 2015; 10(6): 977-981.

AWAD, R.; LEVAC, D.; CYBULSKA, P. et al. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system. **Can J Physiol Pharmacol**. 2007; 85(9): 933-942.

AWAD, R.; MUHAMMAD, A.; DURST, T. et al. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity. **Phytother Res**. 2009; 23(8): 1075-1081

BANO, A.; HEPSOMALI, P.; RABBANI, F. et al. The possible "calming effect" of subchronic supplementation of a standardised phospholipid carrier-based *Melissa officinalis* L. extract in healthy adults with emotional distress and poor sleep conditions: results from a prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **Front Pharmacol**. 2023; 14: 1250560.

BARANI, M.; SANGIOVANNI, E.; ANGARANO, M. et al. Phytosomes as innovative delivery systems for phytochemicals: a comprehensive review of literature. **Int J Nanomedicine**. 2021; 16: 6983-7022.

CUI, X.; LIN, Q.; LIANG, Y. Plant-derived antioxidants protect the nervous system from aging by inhibiting oxidative stress. **Front Aging Neurosci**. 2020; 12: 209.

DUTTA, T.; ANAND, U.; MITRA, S. et al. Phytotherapy for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis. **Front Pharmacol**. 2022; 13: 827411.

ESPOSITO, D.; BELLI, A.; FERRI, R. et al. Sleeping without prescription: management of sleep disorders in children with autism with non-pharmacological interventions and over-the-counter treatments. **Brain Sci**. 2020; 10(7): 441.

GLIWIŃSKA, A.; CZUBILIŃSKA-ŁADA, J.; WIĘCKIEWICZ, G. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. **Brain Sci**. 2023;13(2):163.

GOLSORKHI, H.; QORBANI, M.; SABBAGHZADEGAN, S. et al. Herbal medicines in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An updated systematic review of clinical trials. **Avicenna J Phytomed**. 2023; 13(4):338-353.

KARA M, SAHIN S, RABBANI F et al. A. An *in vitro* analysis of an innovative standardized phospholipid carrier-based *Melissa officinalis* L. extract as a potential neuromodulator for emotional distress and related conditions. **Front Mol Biosci**. 2024; 11: 1359177.

KENNEDY, D.O.; WAKE, G.; SAVELEV, S. et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. **Neuropsychopharmacology**. 2003; 28(10): 1871-1881.

LU, M.; QIU, Q.; LUO, X et al. Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): a novel strategy to improve the bioavailability of active constituents. **Asian J Pharm Sci**. 2019; 14(3): 265-274.

NASERI M, ARABI MIANROODI R, PAKZAD Z, et al. The effect of *Melissa officinalis* L. extract on learning and memory: involvement of hippocampal expression of nitric oxide synthase and brain-derived neurotrophic factor in diabetic rats. **J Ethnopharmacol**. 2021; 276: 114210.

NOGUCHI-SHINOHARA, M.; ONO, K.; HAMAGUCHI, T. et al. Safety and efficacy of *Melissa officinalis* extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. **Sci Rep**. 2020; 10(1): 18627.

OSTADKARAMPOUR, M.; PUTNINS, E.E. Monoamine oxidase inhibitors: a review of their anti-inflammatory therapeutic potential and mechanisms of action. **Front Pharmacol**. 2021;12: 676239.

REIN, M.J.; RENOUF, M.; CRUZ-HERNANDEZ, C. et al. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. **Br J Clin Pharmacol**. 2013; 75(3): 588-602.

SEPAND, M.R.; SOODI, M.; HAJIMEHDIPOOR, H. et al. Comparison of neuroprotective effects of *Melissa officinalis* total extract and its acidic and non-acidic fractions against a  $\beta$ -induced toxicity. **Iran J Pharm Res.** 2013; 12(2): 415-423.

SHAKERI, A.; SAHEBKAR, A.; JAVADI, B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **J Ethnopharmacol.** 2016; 188: 204-228.

ZAM, W.; QUISPE, C.; SHARIFI-RAD, J. An updated review on the properties of *Melissa officinalis* L.: not exclusively anti-anxiety. **Front Biosci (Schol Ed).** 2022; 14(2): 16.