

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

PAULA MILENA MACHINSKI

**POTENCIAL EMPREGO DE *VALERIANA OFFICINALIS* L. NO DISTÚRPIO DE  
INSÔNIA**

FLORIANÓPOLIS  
2022

PAULA MILENA MACHINSKI

**POTENCIAL EMPREGO DE *VALERIANA OFFICINALIS* L. NO DISTÚRBO DE  
INSÔNIA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação  
em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de Santa Catarina  
como requisito para a obtenção do título de  
Bacharela em Farmácia  
Orientador: Prof. Dr. Flávio H. Reginatto

FLORIANÓPOLIS  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Machinski, Paula Milena  
POTENCIAL EMPREGO DE VALERIANA OFFICINALIS L. NO  
DISTÚRPIO DE INSÔNIA / Paula Milena Machinski ; orientador,  
Flávio Henrique Reginatto , 2022.  
55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Valeriana officinalis. 3. Fitoterapia.  
4. Insônia. 5. Distúrbio do sono. I. , Flávio Henrique  
Reginatto. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Graduação em Farmácia. III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família, que sempre me incentivou a trilhar um caminho onde o conhecimento estivesse sempre presente, bem como o amor e palavras de carinho e incentivo para que eu nunca desistisse, mesmo nas situações mais adversas. Agradeço por todo apoio que recebi do meu namorado Daniel, que auxiliou para que minha caminhada se tornasse mais leve. Aos meus gatos que me ensinam diariamente sobre companheirismo e responsabilidade, os amo infinitamente.

Aos meus colegas de curso, com quem compartilhei inseguranças, incertezas, estudos e momentos felizes. A UFSC e aos professores presentes nessa caminhada, que disponibilizaram de seu tempo e paciência, em especial ao professor Flávio Reginatto, a quem admiro muito por sua competência e interesse pelas plantas, que gentilmente se dispôs a sanar minhas dúvidas e acrescentar muito no meu crescimento profissional.

A todos os estágios realizados ao longo dessa jornada, agradeço a Monique Mendes e por toda a equipe da Drogaria Catarinense, pela orientação e gentileza ao me ensinarem como portar-se e desenvolver-se no início da minha jornada profissional, e que serei eternamente grata.

Ao longo desses anos, foi muito importante ter a convivência com pessoas que vivem uma realidade totalmente diferente da minha, a fim de refinar meus posicionamentos políticos e ideológicos.

Gratidão.

## RESUMO

A insônia é um distúrbio do sono que ocorre quando há dificuldade em iniciar ou manter o sono, apresentar despertar precoce, o que pode levar a disfunções endócrinas, metabólicas e neurológicas. Para seu tratamento, são utilizados fármacos hipnóticos, como os benzodiazepínicos de curta duração e as "drogas Z", os quais estão comumente associados à sedação excessiva, desenvolvimento de tolerância e deficiências cognitivas. Esses efeitos indesejáveis levam muitos pacientes a buscar tratamentos alternativos, como o uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Neste contexto, *Valeriana officinalis* L. é utilizada desde a antiguidade devido aos seus potenciais efeitos sedativos-hipnóticos. O possível mecanismo de ação de *V. officinalis* envolve a interação entre suas moléculas com os receptores GABA A, estimulando sua liberação, além de induzir a inibição da degradação da GABA-transaminase nas fendas sinápticas. Apesar de existir uma quantidade razoável de estudos na literatura, estes não estão padronizados e dificultam a sua interpretação. Nesta revisão foi constatado que *V. officinalis* L. pode ser utilizada para o tratamento da insônia leve e moderada, embora ainda sejam necessários mais estudos que comprovem sua eficácia. Apesar disso, os estudos abordados evidenciaram que seu uso, dentro da posologia recomendada, é seguro e pode auxiliar no tratamento da insônia leve/moderada.

**Palavras-chaves:** *Valerian*; *Valeriana*; *Valeriana officinalis*; *insomnia*; insônia.

## ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder that occurs when there is difficulty in maintaining or initiating sleep, or due to early awakening, which can lead to endocrine, metabolic and neurological dysfunctions. For its treatment, hypnotic drugs are used, such as short-acting benzodiazepines and "Z drugs", which are commonly associated with excessive sedation, development of tolerance and cognitive deficiencies. These undesirable effects lead many patients to seek alternative treatments, including the use of medicinal plants and herbal medicines. In this context, *V. officinalis* L. has been used since antiquity due to its possible sedative-hypnotic effects. The possible mechanism of action involves the interaction between its molecules with GABA A receptors, increasing its release, in addition to inhibiting the degradation of GABA-transaminase in the synaptic clefts. Although there are a reasonable amount of studies in the literature, they are not standardized and make their interpretation difficult. In this review, it was found that *V. officinalis* L. can be used for the treatment of moderate insomnia, although further studies in the area are still needed to prove its effectiveness, as well as the standardization of the parameters used for the trials. Despite this, the analyzed studies showed that its use, within the recommended dosage, is safe and can help in the treatment of mild/moderate insomnia.

**Keywords:** Valerian; Valeriana; *Valeriana officinalis*; insomnia; insônia.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>12</b>
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>5 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>15</b>
5.1 INSÔNIA	15
5.2 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA A INSÔNIA	16
<b>5.2.2 Benzodiazepínicos</b>	<b>17</b>
<b>5.2.3 Hipnóticos não benzodiazepínicos</b>	<b>18</b>
<b>5.2.4 Antagonistas do receptor H1</b>	<b>18</b>
<b>5.2.5 Novos fármacos</b>	<b>19</b>
<b>5.2.6 Antidepressivos</b>	<b>19</b>
<b>5.3 Valeriana officinalis L.</b>	<b>23</b>
5.4 FITOTERÁPICOS CONTENDO VALERIANA DISPONÍVEIS NO MERCADO	24
<b>5.5 POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DE Valeriana officinalis L.</b>	<b>26</b>
5.6 GRUPOS DE RISCO E CONTRAINDICAÇÕES	26
5.7 METABOLISMO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	27
5.8 EFEITOS SOB A VIGILÂNCIA E COORDENAÇÃO MOTORA	27
5.9 FARMACOCINÉTICA	28
5.10 PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS E SOBREDOSAGEM	29
5.11 POTENCIAIS PROPRIEDADES SEDATIVAS	30
5.12 VALERIANA OFFICINALIS EM ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS ESPÉCIES VEGETAIS	38
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>40</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Raízes de <i>Valeriana officinalis</i> L.....	<b>11</b>
<b>Figura 2</b> - Inflorescência de <i>Valeriana officinalis</i> L.....	<b>11</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Arquitetura do sono.....	<b>16</b>
<b>Quadro 2</b> - Principais medicamentos utilizados para o tratamento no distúrbio da insônia.....	<b>19</b>
<b>Quadro 3</b> - Estruturas químicas dos principais medicamentos utilizados no tratamento da insônia.....	<b>22</b>
<b>Quadro 4</b> - Principais estruturas químicas relacionadas às propriedades hipnótico-sedativas da <i>Valeriana officinalis</i> L.....	<b>30</b>
<b>Quadro 5</b> - Estudos clínicos .....	<b>36</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALPZ - Alprazolam

BDZ - Benzodiazepínico

DECS - Descritores em Ciências da Saúde

DM - Dextrorfano

EEG - Encefalograma

ICSD - *International Classification of Sleep Disorders*

ISRSN - Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

LS - Latência de Sono

NREM - *Non Rapid Eyes Movement*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PDT - Produto Tradicional Fitoterápico

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PSG - Polissonografia

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

REM - *Rapid Eyes Movement*

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

## 1 INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico que desempenha papel fundamental nas funções comportamentais, cognitivas, relativas à performance, memória e humor (WATSON *et al.*, 2015). Segundo Pavlova e Latreille (2019), o distúrbio de insônia ocorre quando há dificuldade de iniciar ou manter o sono (insônia inicial ou de manutenção), despertar precoce (insônia terminal) ou quando há a percepção de que o mesmo não é reparador, podendo levar a disfunções endócrinas, metabólicas e neurológicas, as quais se manifestam por quadros de fadiga, perda de desempenho cognitivo, irritabilidade e sonolência diurna (VARELA *et al.*, 2019).

A insônia é o distúrbio do sono mais comum na população em geral, e de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), estima-se que pelo menos um terço da população apresenta sintomas de insônia, sendo que destas, 10 a 15% possuem prejuízos decorrentes destes distúrbios. Um estudo realizado por Castro *et al.* (2013), realizado na cidade de São Paulo com 1.042 indivíduos, evidenciou uma prevalência do distúrbio de insônia por critérios clínicos em 15% dos participantes. Segundos os autores, o público mais afetado são os idosos, onde cerca de 50% queixam-se de dificuldades para manter ou iniciar o sono, com maior prevalência entre o sexo feminino (PAVLOVA; LATREILLE, 2019; PATEL, STEINBERG; PATEL, 2018). Ademais, a insônia tem sua maior prevalência em populações de menor status socioeconômico (BACELAR; PINTO, 2019), é altamente associada com transtornos psiquiátricos (LUCCHESI *et al.*, 2005) e com frequência é acompanhada de depressão, ansiedade e alterações cognitivas, possibilitando a coexistência de outras condições clínicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Para o tratamento da insônia são utilizados fármacos hipnóticos (benzodiazepínicos, hemitartrato de zolpidem, eszopiclona, entre outros), que potencializam a ação do GABA nos receptores GABA A, atuando como indutores do sono. De forma *off label*, também têm sido empregados os antagonistas dos receptores H1, como o cloridrato de prometazina, fármacos cujos efeitos secundários induzem a sedação (PAVLOVA; LATREILLE, 2019; RANG; DALE, 2010). Destes, estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME,

2022) o midazolam, (classificado como hipnótico e sedativo) e o cloridrato de prometazina, um anti-histamínico de uso sistêmico. Já na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME, 2020) de Florianópolis, consta apenas o midazolam.

Os medicamentos mais utilizados para a insônia e distúrbios do sono são os benzodiazepínicos de curta duração, mas que possuem como efeitos adversos sedação excessiva, hipotensão, perda de eficácia a longo prazo e deficiências cognitivas. Os indutores de sono, como hemitartrato de zolpidem, zaleplona e eszopiclona apresentam efeito mais curto, mas também podem induzir a sedação excessiva, levar a potencial perda de eficácia e parassonias (PAVLOVA, LATREILLE, 2019), como pesadelos ou sonambulismo.

Também são indicadas medidas não farmacológicas, como a terapia cognitiva, de restrição de sono, prática do exercício físico, ficar acordado durante o dia e realizar a higiene do sono, que consiste em manter uma rotina de sono no mesmo horário, não utilizar o quarto para o trabalho, estudo ou alimentação, evitar o uso de telas digitais próximo ao horário de dormir, evitar a ingestão de bebidas cafeinadas ou alcoólicas, e fazer refeições mais leves à noite. (PASSOS *et al.*, 2007; ORLANDI *et al.*, 2012; BOLLU, KAUR, 2019).

Outro aspecto a ser mencionado é que a utilização de medicamentos pode causar o aparecimento de efeitos indesejáveis, levar a dependência e gerar redução da qualidade de vida (BOLLU; KAUR, 2019), o que torna a busca por outras abordagens farmacológicas atual e relevante. A busca por tratamentos alternativos, farmacológicos ou não, se dá principalmente devido aos efeitos residuais diurnos, com o uso da farmacoterapia tradicional. Dentre estas possibilidades, está o uso de plantas medicinais e seus derivados.

A fitoterapia consiste na utilização de plantas e seus derivados para medicação, excetuando-se as substâncias isoladas, cujo conhecimento é oriundo da medicina popular. Segundo a OMS (2011), entre 70% e 95% da população utiliza produtos à base de plantas medicinais nos seus cuidados com a saúde, tendo como base o conhecimento tradicional da medicina tradicional indígena, quilombola e comunidades tradicionais. No Brasil, houve avanços em relação a aplicabilidade de terapias integrativas através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), que foi aprovada em

2006 e contempla as práticas de medicinas tradicionais, complementares e alternativas, sendo incentivada a utilização da fitoterapia, acupuntura, homeopatia, crenoterapia e o uso de plantas medicinais. Especificamente a fitoterapia foi ainda mais valorizada com a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (MATTOS *et al.*, 2018). As terapias integrativas estão cada vez mais disseminadas, mas ainda sofrem resistência pelos profissionais da saúde, havendo poucos cursos de capacitação na área, e uma clara falta dessa abordagem nos cursos de graduação (MATTOS *et al.*, 2018).

A partir das plantas medicinais podemos obter a planta *in natura*, seu extrato total ou purificado, que podem ser utilizados para a produção de um medicamento fitoterápico. Segundo a RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, os fitoterápicos incluem os Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), que são preparações provenientes de matéria-prima vegetal, sendo sua segurança e efetividade baseada na tradicionalidade e podem ser utilizados sem monitoramento profissional; já o medicamento fitoterápico é composto por uma matéria prima vegetal, excetuando-se compostos isolados, e deve possuir evidências clínicas que comprovem eficácia, constância, segurança e qualidade.

Na área farmacêutica, as espécies vegetais são de fundamental importância, pois fornecem grande diversidade química advinda de seus metabólitos primários e secundários, os quais podem ser utilizadas como fonte de matéria-prima na pesquisa de substâncias ativas e desenvolvimento de medicamentos (SCHENKEL, GOSMANN, PETROVICK, 2001; NEWMAN, CRAGG, 2020). Os primeiros registros escritos do uso de plantas para tratamentos com fins medicinais são datados de 2600 a.C na mesopotâmia, onde eram utilizados óleos (p.ex: *Cedrus* sp. e *Cupressus sempervirens* L.) com finalidade de atenuar os sintomas advindos das tosses e resfriados.

A partir de produtos naturais foram isoladas moléculas que se tornaram precursoras de medicamentos que são utilizados até hoje, como a morfina, advinda da *Papaver somniferum* L. conhecido por suas propriedades sedativas e analgésicas, a atropina da *Atropa belladonna* L., um agente antimuscarínico utilizado em intoxicações por pesticidas organofosforados (SOUZA, MELLO, LOPES, 2011; VIEGAS, BOLZANI, BARREIRO, 2006). Além destes, podemos citar

a escopolamina, advinda da mandrágora (*Mandragora officinarum* L.), com atividade anticolinérgica, atuando como antagonista da acetilcolina (GIL, 2010) e a digoxina, proveniente da Dedaleira (*Digitalis lanata*), possuindo glicosídeos que atuam através de efeitos inotrópicos sobre a insuficiência cardíaca (PATOCKA *et al.*, 2020)

Dentre as plantas que podem ter algum efeito sobre a insônia, pode-se citar a camomila (*Matricaria chamomilla* L.), kava-kava (*Piper metysticum* G. Forst.), Valeriana (*Valeriana officinalis*), melissa (*Melissa officinalis* L.) e maracujá (*Passiflora incarnata* L.), e suas associações, utilizadas tanto em medicamentos fitoterápicos como na forma de chás (POYARES *et al.*, 2005; VELOSO *et al.*, 2008).

Neste contexto, *V. officinalis* (Figuras 1 e 2), tem sua utilização relatada há mais de mil anos (MISCHOULON, 2018), por ser utilizada em função de sua potencial atividade hipnótica-sedativa e ansiolítica (MEHVISH, 2018), com reduzidos efeitos colaterais nas doses adequadas (SOLDATELLI; RUSCHEL; ISOLAN, 2010), sendo um dos oito suplementos herbais mais utilizados no mundo no século XX (MORRIS; AVORN, 2003).

O mecanismo de ação de Valeriana não está totalmente claro, embora haja alguma interação de liberação dose dependente com receptores GABA A (BACELAR, PINTO, 2019), que são sinalizadores gabaérgicos na fisiologia do sono e outros efeitos depressores do SNC (JUSTINIANO *et al.*, 2021).

Em um estudo de Hattesoehl *et al.* (2008) foram investigadas propriedades ansiolíticas, depressoras, sedativas e relaxantes musculares *in vivo* com diferentes extratos de Valeriana. Os resultados indicaram que o tratamento com o extrato não influenciou na performance cognitiva, psicomotora e na vigília, podendo, portanto, ser uma alternativa segura ao paciente em casos de insônias leves ou moderadas.

**Figura 1** - Raízes de *Valeriana officinalis* L.



Fonte: Pixabay, 2022<sup>1</sup>

**Figura 2** - Inflorescência de *Valeriana officinalis* L.



Fonte: Pixabay, 2022<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Disponível em: <https://pixabay.com/pt/photos/raiz-de-valeriana-officinalis-4511906/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

<sup>2</sup>Disponível em: <https://pixabay.com/pt/photos/flor-valeriana-infloresc%c3%aancia-5399562/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

## 2 OBJETIVOS

Discutir os potenciais efeitos farmacológicos de *V. officinalis* L. no tratamento da insônia, verificando sua eficácia, segurança e possíveis reações adversas.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os distúrbios do sono
- Descrever quais os tratamentos disponíveis para o distúrbio de insônia
- Identificar os principais fármacos utilizados no tratamento farmacológico, destacando seus efeitos terapêuticos e reações adversas
- Comparar estudos científicos para análise da eficácia e segurança da utilização de *V. officinalis* L.

### 3 JUSTIFICATIVA

A insônia é um distúrbio que afeta cerca de um terço da população adulta, acarretando em prejuízos cognitivos, psicomotores e sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). O tratamento farmacológico convencional consiste na administração de benzodiazepínicos, fármacos cujo perfil de efeitos adversos inclui o aumento de quedas, sedação excessiva, sedação residual diurna, tonturas, além do desenvolvimento de tolerância e dependência (BOLLU; KAUR, 2019). Nesse contexto, destaca-se que o emprego de plantas e seus derivados aborda uma forma de terapia alternativa para pacientes cuja acessibilidade a medicamentos seja difícil, ou devido uma variação interpessoal, tenha mais efeitos adversos incômodos com os medicamentos convencionais e que levam a prejuízos funcionais, dentre outras razões.

As plantas fornecem estruturas mais diversas e complexas do que as estruturas químicas obtidas sinteticamente (SOUZA; MELLO; LOPES, 2011), e que podem atuar em sinergia. Tendo em vista que mais de 70% da população ainda utiliza produtos derivados de plantas em seus cuidados com a saúde (OMS, 2011), a propagação científica da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos deve ser expandida, de forma a subsidiar informações sobre a segurança, uso e eficácia destas preparações para a população, que tem como crença que os produtos naturais não fazem mal (LANINI; DUARTE-ALMEIDA; NAPPO, 2009).

*V. officinalis* L. tem sido alvo de diversos estudos para sua utilização em casos de distúrbios do sono, devido a suas propriedades sedativo-hipnóticas, descritas desde o século XVIII (GONÇALVES; MARTINS, 2005). Atualmente, extratos de Valeriana estão presentes em diferentes formulações, como tinturas, extratos e infusões. Adicionalmente, extratos padronizados de *V. officinalis* estão presentes no mercado com nome comercial de Valeriane Nikkho® e Valyanne® entre outros. Sua utilização não é indicada para gestantes e lactantes, devido a presença de valepotriatos, substâncias com potencial citotóxico. Porém, segundo os dados encontrados na literatura, a utilização de preparações à base de *V. officinalis* L. para outros públicos, dentro das doses recomendadas, é praticamente isenta de

efeitos colaterais, pois além de não apresentar prejuízos na cognição, coordenação e nem levar a sedação residual diurna (em doses abaixo de 900 mg), em raras ocasiões, ocorrem distúrbios gastrointestinais, podendo apresentar um potencial emprego para casos de insônia.

#### 4 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter narrativo descritivo, em que foram utilizadas as bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Scopus* e *Clinical Trials* para explorar os artigos, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Valerian, Valeriana, *Valeriana officinalis*, *insomnia*, e insônia, utilizando os operadores booleanos *OR* e *AND*. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que abordam a utilização de Valeriana e seus extratos para os distúrbios do sono, nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 40 anos (1982-2022). Trabalhos que não abordam o tema, ou não possuem seu texto na íntegra disponível, foram excluídos deste trabalho. Na base de dados *Nacional Library of Medicine* foram encontrados 116 artigos após a pesquisa com as palavras-chave, enquanto que 204 foram encontrados no *Scopus* e apenas cinco no *Clinical Trials*.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 INSÔNIA

O transtorno de insônia relaciona-se com a qualidade e/ou quantidade de sono, levando ao prejuízo funcional e sofrimento emocional, e trazendo a sensação de que o sono não é reparador. Este é o distúrbio mais comum na população em geral, atingindo até um terço dos adultos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Devido a sua complexidade, a insônia se caracteriza como um distúrbio heterogêneo, possuindo diversas subclassificações e atingindo com maior frequência as mulheres, e sendo mais comum em adultos e idosos (BOLLU, KAUR, 2019; ROACH *et al.*, 2020). Alguns dos principais sintomas são a irritabilidade, fadiga, dificuldades de concentração, atenção e elaboração de atividades simples, além de sonolência diurna, aumento do risco de acidentes automobilísticos, bem como de quedas e possíveis fraturas, especialmente em populações mais idosas (ROACH *et al.*, 2020). Dentre os principais fatores de risco, destacam-se aqueles relacionados ao perfil do paciente (ansioso, demasiado preocupado); fatores ambientais (iluminação, barulho), modificadores de curso (uso de bebidas cafeinadas), genéticos e fisiológicos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), que ainda não estão claramente elucidados, mas estão associados aos genes apolipoproteína E4, PER3, Clock, entre outros (BOLLU; KAUR, 2019).

Esta patologia pode ser classificada como insônia inicial, manifestando a dificuldade para iniciar o sono; intermediária onde ocorrem prejuízos na manutenção do sono, ou terminal, em que há dificuldade de retornar ao sono após despertar. Para fins de diagnóstico, a insônia deve manifestar-se em pelo menos três noites da semana, pelo período mínimo de um mês. Pode ainda ser classificada como episódica (um a três meses), persistente (mais de 3 meses) ou recorrente (dois ou mais episódios por ano) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), sendo considerada um distúrbio crônico quando se manifesta pelo menos três vezes na semana, por mais de três meses (BORRÁS; MARTÍNEZ-SOLÍS; RÍOS, 2021). Doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, estresse pós-traumático, dor crônica, ansiedade e depressão podem ser fatores de risco e apresentar como consequência episódios de insônia, que podem ser pensados como uma relação de mão dupla

(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; BOLLU, KAUR, 2019; ROACH *et al.*, 2020), visto que cerca de 30 a 60% das queixas associadas à insônia estão relacionadas a déficits mentais, problemas neurológicos, respiratórios ou com o uso de substâncias que alteram o ciclo circadiano (OHAYON, 2011).

O sono é caracterizado em dois principais padrões, o REM e o não-REM (Quadro 1), sendo este último dividido em quatro fases com diferentes e crescentes graus de profundidade (N1, N2, N3 e N4). O sono não-REM não compreende os movimentos rápidos dos olhos, há uma diminuição dos movimentos corporais e após 10 minutos de latência, um indivíduo saudável entra no estágio N1, seguindo em alguns minutos para N2, e após 30-60 minutos em N3 ou N4, o sono mais profundo. Após 90 minutos, acontece o sono REM, onde ocorrem os movimentos rápidos dos olhos e ocorrem os sonhos mais vívidos, durando pouco mais de 5 minutos, e assim alternando com o sono não-REM a cada 90 minutos, e diminuindo a profundidade do sono à medida que se aproxima do despertar (FERNANDES, 2006). As atividades de vigília são reguladas pelos neurotransmissores noradrenalina, histamina, dopamina, serotonina e orexina, enquanto as atividades relacionadas ao sono estão relacionadas a atuação do GABA e da adenosina, os quais promovem o sono (SHI *et al.*, 2014).

**Quadro 1 - Arquitetura do sono**

Estágios do sono		Características
<b>REM</b>		Ondas beta (14-30 Hz): caracteriza-se por ondas dessincronizadas de alta frequência, há atividade intensa e semelhante a vigília, ocorrendo o movimento rápido dos olhos, hipotonia muscular e respiração irregular. Neste estágio ocorrem os sonhos e o descanso profundo.
<b>NREM</b>	<b>N1</b>	Ondas teta (4-7 Hz): redução da consciência do externo, os músculos relaxam e a respiração fica mais lenta.
	<b>N2</b>	Misto de ondas teta e beta: desconexão total da consciência do externo, respiração progressivamente começa a se regular.
	<b>N3</b>	Ondas delta ou "slow waves" (1-3 Hz): sono intenso e/ou profundo; ocorre a redução da atividade cerebral.
	<b>N4</b>	

Fonte: elaborado pela autora, adaptado de Fuller *et al.* (2006) e Fernandes (2006)

## 5.2 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA A INSÔNIA

O tratamento de primeira linha para a insônia é a terapia cognitivo-comportamental, e consiste em um programa que inclui entre seis e oito sessões com um profissional de saúde, em que as possíveis crenças do paciente, que possam estar relacionadas ao sono, são desmistificadas. Esse procedimento conta com terapias de relaxamento, restrição de sono, controle de estímulos e reeducação sobre a higiene do sono (MORIN *et al.*, 1999; RIEMANN *et al.*, 2017). Infelizmente, há limitações relacionadas a esse tratamento, pois é caro, necessita de terapeutas eficientes, além de contar com a disciplina e mudança de hábitos do paciente (BOLLU; KAUR, 2019).

Caso ainda não haja a resolução da patologia, e considerando as limitações desse tratamento, pode-se progredir para o tratamento farmacológico, que é a abordagem clínica mais comum em casos de insônia (ANDERSON *et al.*, 2005). Essa etapa compreende a utilização de medicamentos das mais diversas classes, como os hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, antidepressivos e anti-histamínicos (SOUZA; TOLEDO; SOUSA, 2021).

### **5.2.2 Benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos (BDZ) são os medicamentos hipnóticos mais prescritos, por serem baratos e apresentarem boa eficácia (BOLLU; KAUR, 2019). Atuam nos receptores GABA A, uma estrutura que inclui 19 subunidades (ex.: alpha-1, alpha-2 e alpha-3) (SHI *et al.*, 2014), onde agem na abertura do canal de cloro, ocorrendo a hiperpolarização e conseqüente inibição dos impulsos nervosos. Estes fármacos aumentam o tempo de sono total, reduzem o tempo de latência de sono (intervalo de tempo desde o momento em que se deita na cama, até a redução da atividade cerebral), e o número de despertares noturnos. Apesar disso, há um aumento na fase 2 e redução nas fases 3 e 4, onde ocorre o sono mais profundo. Os efeitos adversos associados aos BDZ são a sonolência diurna no dia seguinte, amnésia, diminuição do tempo de resposta e falta de atenção (SERRA, 2006). O desenvolvimento de tolerância é associado ao uso crônico ou prolongado por mais de 6 meses, e a dependência também é observada, sendo mais comum em pacientes com mais de 45 anos (POYARES *et al.*, 2005). Portanto, idealmente é

indicado para um tratamento de curto prazo, não sendo recomendado por seu alto potencial de abuso, tendo seu uso desencorajado pelo Instituto Nacional de Saúde (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2005).

### 5.2.3 “Drogas Z”

Os fármacos hipnóticos não-benzodiazepínicos - popularmente conhecidos como “drogas Z” - foram desenvolvidos com a intenção de diminuir os efeitos adversos relatados com os BDZ, devido sua meia-vida mais curta (RANG; DALE, 2016). Dentre estes destacam-se o hemitartrato de zolpidem (7), zopiclona (8), zaleplona (9) e eszopiclona (10), cujas estruturas são apresentadas no Quadro 2. Os fármacos hipnóticos não-benzodiazepínicos agem de forma semelhante aos BDZ e são efetivos no tratamento curto para insônia (até quatro semanas) (RIEMANN *et al.*, 2017). Estes fármacos atuam sobre as subunidades dos receptores GABA A, alpha-1 e alpha-2, sendo as subunidades alpha-1 responsáveis pelo efeito de sedação, e alpha-2 sobre efeitos ansiolíticos e miorelaxantes (MONTI *et al.*, 2017). Apesar de suas diferenças, ainda compartilham com os predecessores BDZ alguns efeitos adversos, como problemas psicomotores e de memória, confusão e redução da concentração (ZAMMIT, 2009), além de outros efeitos adversos, os quais são apresentados no Quadro 1.

### 5.2.4 Antagonistas do receptor H1

Os antagonistas do receptor H1, como a doxepina (11) e a prometazina (12), atuam sobre os receptores H1 e H2 da histamina, induzindo o sono e sedação (RANG, DALE, 2016). Embora a doxepina seja considerado um antidepressivo Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) e a prometazina seja um anti-histamínico, ambos são utilizados de forma *off label* para o tratamento da insônia (RIEMANN *et al.*, 2017). Segundo Riemann *et al.* (2017), ainda não há evidências sólidas que sustentem o uso de anti-histamínicos bem como de antidepressivos, exceto em casos em que atua associada à depressão.

### 5.2.5 Novos fármacos

Outro fármaco recentemente aprovado pela ANVISA (2017), é a Ramelteona, um agonista dos receptores MT1 e MT2 de melatonina e que está envolvida principalmente na indução do sono e regulação do ciclo circadiano, apresentando boa eficácia entre idosos e crianças autistas (CLAUDINO-SUKYS *et al.*, 2010). Outra substância que pode ser citada é o Suvorexanto, antagonista dos receptores de orexina OX1 e OX2, que atua sobre os níveis de orexina, um neurotransmissor relacionado ao controle do ritmo circadiano, tendo seus níveis mais baixos durante a noite (RANG; DALE, 2016).

### 5.2.6 Antidepressivos

Para o controle da ansiedade, em comorbidade com a depressão, são utilizados fármacos antidepressivos, que operam sobre o balanço de norepinefrina e serotonina, através da inibição de sua captação e/ou aumento da liberação desses neurotransmissores na fenda sináptica (RANG; DALE, 2016). Quando a insônia ocorre de forma isolada, ainda não há evidência suficiente que indique um tratamento com antidepressivos, sendo indicado apenas quando associada à depressão (RIEMANN *et al.*, 2017).

**Quadro 2** - Principais medicamentos utilizados para o tratamento no distúrbio da insônia

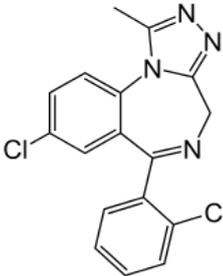
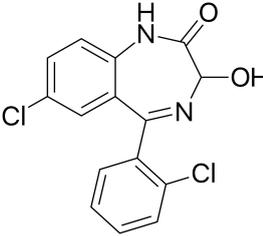
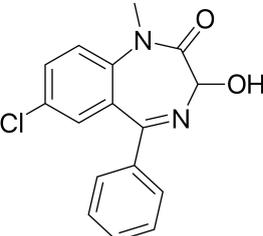
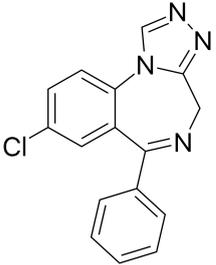
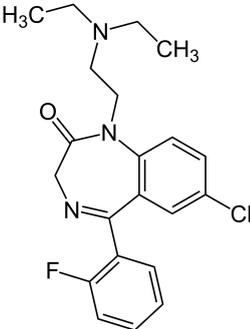
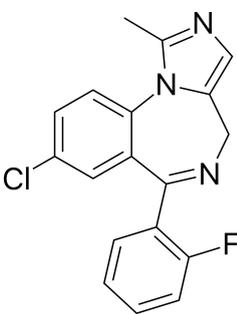
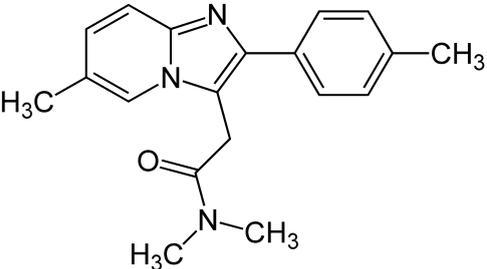
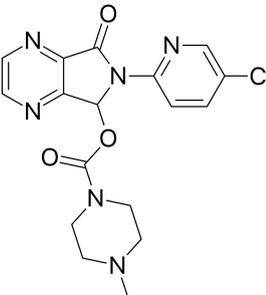
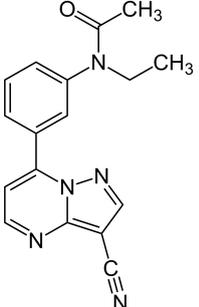
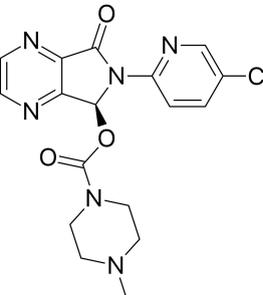
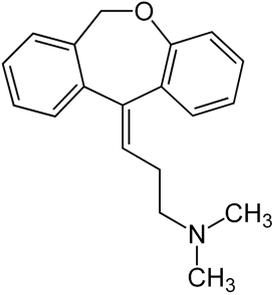
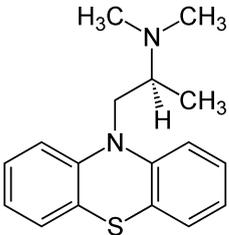
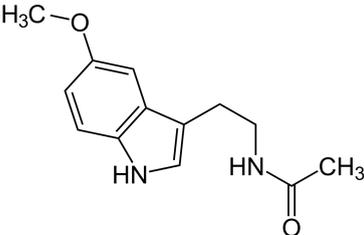
Classificação	Medicamento	Propriedades	Efeitos adversos
Benzodiazepínicos	Triazolam (1)	Sedativo e hipnótico	Desenvolvimento rápido de tolerância, risco de uso abusivo, dependência, sedação excessiva, alto risco de quedas, depressão respiratória, hipotensão, e prejuízos cognitivos
	Lorazepam (2)	Ansiolítico, anticonvulsivante e sedativo; utilizado em casos de ansiedade ou depressão associada à insônia	
	Temazepam (3)	Sedativo e hipnótico	

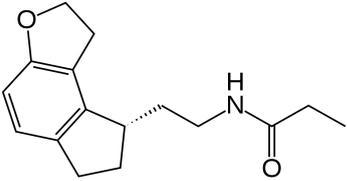
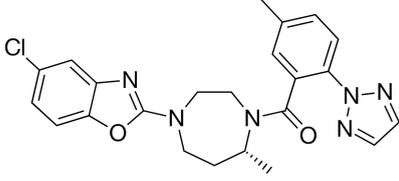
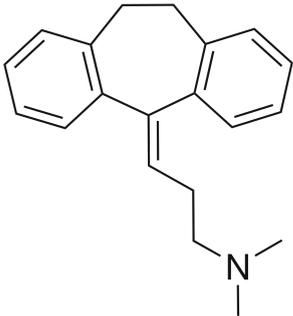
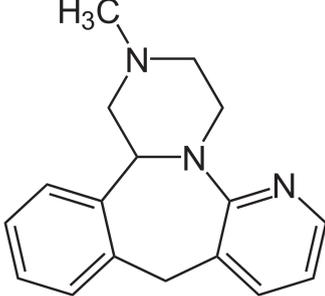
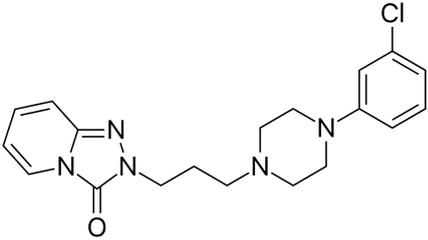
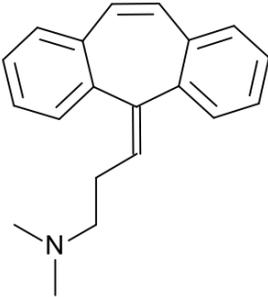
	Estazolam (4)		
	Flurazepam (5)		
	Midazolam (6)	Sedativo, ansiolítico, anticonvulsivante, hipnótico e amnésico	
Não-benzodiazepínico	Hemitartarato de zolpidem (7)	Sedativo e hipnótico; agonista preferencial da subclasse de receptores ômega 1 (BZD1)	Dependência, uso abusivo, dores de cabeça, fadiga, sonolência, amnésia, tontura, náuseas, diarreia
	Zopiclona (8)	Sedativos e hipnóticos com maior afinidade sobre as unidades ômega-1 e menor afinidade sobre ômega-2 e 3 do receptor do GABA A	Dependência, uso abusivo, dores de cabeça, depressão respiratória, sonolência, náuseas, dores abdominais, astenia, piora de sintomas depressivos
	Zaleplona (9)		
	Eszopiclona (10)	Sedativo e hipnótico com maior afinidade sobre ômega-2 e 3; tratamento da insônia transitória e crônica	Dependência, uso abusivo, tolerância, dores de cabeça, gosto metálico, boca seca, tontura e sonolência
Antagonista do receptor H1	Doxepina (11)	Antidepressivo e ansiolítico; tratamento da urticária idiopática	Sonolência, boca seca, alterações emocionais, visão embaçada, distúrbios gastrointestinais
	Prometazina (12)	Anti-histamínico; tratamento de alergias nasais	Prejuízo psicomotor, diminuição do estado de alerta, depressão respiratória, confusão, desorientação

Agonista do receptor de melatonina	Melatonina (13)	Hipnótico, agonista dos receptores MT1 e MT2	Dores de cabeça, sonolência e fadiga
	Ramelteona (14)	Hipnótico, agonista dos receptores MT1 e MT2, com afinidade maior que a própria melatonina	Dependência, uso abusivo, dores de cabeça, náuseas, exacerbação da insônia, efeitos residuais relacionados à memória, fadiga, sonolência e tontura
Antagonista do receptor de orexina	Suvorexanto (15)	Hipnótico, antagonista dos receptores de orexina (OX1 e OX2)	Dependência, uso abusivo, dificuldade de dirigir, dores de cabeça, piora de quadros depressivos, sonolência, e sintomas narcolépticos
Antidepressivos	Amitriptilina (16)	Antidepressivos, utilizados quando há associação de depressão com insônia	Piora do quadro depressivo, efeitos anticolinérgicos, arritmias, taquicardia, sedação excessiva, fraqueza, fadiga e efeitos neurológicos
	Mirtazapina (17)		
	Trazodona (18)		
	Ciclobenzaprina (19)	Antidepressivo cíclico	Sonolência, secura de boca, vertigem, taquicardia, arritmia e vômitos

**Fonte:** adaptado de Bollu e Kaur (2019), Madari *et al.* (2021), base de dados DrugBank Online e Drugs.com

**Quadro 3** - Estruturas químicas dos principais medicamentos utilizados no tratamento da insônia

 <p>(1) Triazolam</p>	 <p>(2) Lorazepam</p>	 <p>(3) Temazepam</p>	 <p>(4) Estazolam</p>
 <p>(5) Flurazepam</p>	 <p>(6) Midazolam</p>	 <p>(7) Hemitartrato de zolpidem</p>	
 <p>(8) Zopiclona</p>	 <p>(9) Zaleplona</p>	 <p>(10) Eszopiclona</p>	 <p>(11) Doxepina</p>
 <p>(12) Prometazina</p>		 <p>(13) Melatonina</p>	

 <p>(14) Ramelteona</p>	 <p>(15) Suvorexanto</p>
 <p>(16) Amitriptylina</p>	 <p>(17) Mirtazapina</p>
 <p>(18) Trazodona</p>	 <p>(19) Ciclobenzaprina</p>

Fonte: elaborado pela autora através do programa ACD/ChemSketch 12.0

### 5.3 *Valeriana officinalis* L.

Devido a problemática relacionada à tolerância, risco de uso abusivo, prejuízos funcionais e sedação residual, muitos pacientes consideram adotar medidas alternativas ao tratamento convencional (SOLDATELLI, RUSCHEL, ISOLAN, 2010), como o uso de fitoterápicos e plantas medicinais.

A espécie *V. officinalis* L. é uma entre 315 espécies de *Valeriana* existentes. Esta espécie é uma planta herbácea perene e nativa da Europa e Ásia setentrional,

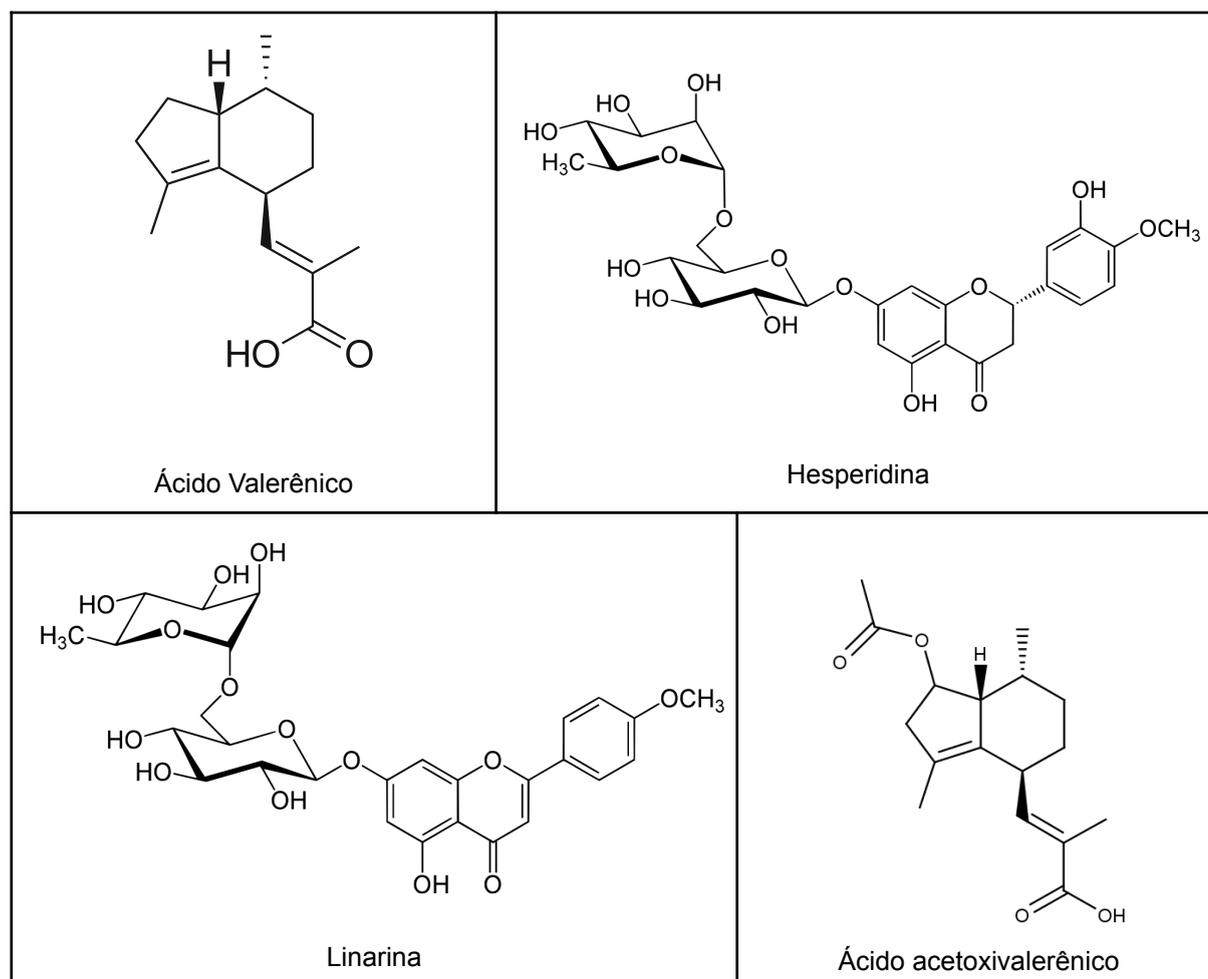
pertencente à família Valerianaceae (CUNHA, SILVA, ROQUE, 2003; DAS *et al.*, 2021), muito reconhecida devido ao odor desagradável característico de suas raízes. Possui caule oco e folhas compostas com flores brancas ou róseas. A droga vegetal consiste em seus rizomas, que são acastanhados e eretos, com comprimento de até cinco centímetros; raízes fasciculadas e estriadas, podendo chegar a 10 centímetros. Ocorre também a presença de estolões, que possuem uma coloração mais clara e são separados por entrenós (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Utilizada desde a antiguidade, na Roma e Grécia antiga para os mais diversos fins, seus usos terapêuticos eram para auxiliar a ansiedade, espasmos, epilepsia e dores de cabeça. No século XVIII começou a ser utilizada como um sedativo leve (GONÇALVES, MARTINS, 2005; SILVA, 2009), mas foi na Segunda Guerra Mundial, que se consolidou por seu uso para aliviar o estresse e tensão (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2013).

Seu uso popular se dá nos casos de ansiedade, insônia, distúrbios do sono e nervosismo (BLUMENTHAL, 2003), sendo frequentemente associada a outras espécies como lúpulo (*Humulus lupulus*), maracujá (*Passiflora incarnata*), melissa (*Melissa officinalis*) e camomila (*Matricaria chamomilla*). As formas mais comuns de preparações envolvendo a Valeriana são tinturas, extratos aquosos e alcoólicos (GONÇALVES; MARTINS, 2005). Para uso interno, é preparado um chá com 2 a 3 gramas das raízes secas por xícara (aproximadamente 200 mL), podendo ser feita a sua ingestão diversas vezes ao dia; em tinturas, recomenda-se a dose de meia a uma colher de sopa da tintura, uma ou várias vezes ao dia; e para os extratos utiliza-se de 2 a 3 gramas do extrato bruto (SCHULTZ, HÄNSEL, TYLER, 2002; BLUMENTHAL, 2003). Para medicamentos fitoterápicos, a dosagem recomendada é de 300 a 600 miligramas de Valeriana, em dose única antes de dormir (LIVERTOX, 2012; YURCHESHEN, SEEHUUS, PIGEON, 2015), embora exista divergência entre essas dosagens. Na literatura, observa-se que seu principal efeito é induzir uma melhora na qualidade subjetiva do sono, diminuindo o tempo de indução do sono através da suposta redução da degradação do GABA e levando a sedação (BISSOLI, 2013).

Com mais de 150 constituintes químicos, aqueles de maior interesse e que estão relacionados com as propriedades hipnótico-sedativas e ansiolítica, destacam-se os sesquiterpenos (p. ex.: ácido valerênico), valepotriatos (monoterpenos não-voláteis), lignanas, aminoácidos livres (p. ex.: GABA), tendo sua ação provavelmente baseada em um mecanismo sinérgico entre esses componentes. De acordo com a literatura, as lignanas estão relacionadas às ações de sedação, enquanto os sesquiterpenos causam a inibição da GABA transaminase. Já os valepotriatos produzem os efeitos estabilizantes sobre os centros vegetativos e emocionais (MORAZZONI, BOMBARDELLI, 1995; SOLDATELLI, RUSCHEL, ISOLAN, 2010).

**Quadro 4** - Principais estruturas químicas relacionadas às propriedades hipnótico-sedativas da *V. officinalis* L.



Fonte: elaborado pela autora através do programa ACD/ChemSketch 12.0

#### 5.4 FITOTERÁPICOS CONTENDO VALERIANA DISPONÍVEIS NO MERCADO

O medicamento fitoterápico Valeriane<sup>®</sup>, da farmacêutica Zydus<sup>®</sup> (ANVISA, 2022), bem como o Valerinati<sup>®</sup>, da farmacêutica PharmaScience<sup>®</sup> (ANVISA, 2020), apresentam-se como um comprimido revestido, contendo extrato seco de *V. officinalis* L., na dose de 50 mg, ambos padronizados em 0,8% de ácidos sesquiterpênicos. A recomendação é de administração de quatro comprimidos, quatro vezes ao dia, ou quatro comprimidos antes de deitar, totalizando 600 mg/dia, via oral. Para uso pediátrico (três a 12 anos), é recomendado a administração de apenas um comprimido ao dia, sob critério médico. O medicamento Valerance<sup>®</sup>, da farmacêutica Elofar<sup>®</sup> (ANVISA 2019), apresenta-se como um comprimido revestido contendo 160 mg de extrato de *V. officinalis* L., sendo orientada sua administração três vezes ao dia ou 30 minutos a uma hora antes de dormir.

Estes medicamentos baseiam-se em Vorbach (1996), que conduziu um estudo randomizado, onde 121 pacientes utilizaram 600 mg de um extrato etanólico (70%) de *V. officinalis* L., uma hora antes de dormir por 28 dias. Foram realizados questionários sobre o humor e qualidade do sono. Destes, 66% dos pacientes relataram que o efeito ou era bom ou muito bom, contrapondo a 29% de participantes que a consideraram igual ao placebo.

Assim como os fitoterápicos citados anteriormente, o Valerimed<sup>®</sup>, da farmacêutica Cimed<sup>®</sup> (ANVISA, 2021), é baseado no mesmo estudo e possui as mesmas recomendações, excetuando-se a posologia, a qual tem como recomendação a administração de três comprimidos de 50 mg, padronizados a 0,8% de ácido valerênico ao longo de 24h (8/8h), ou então tomar o medicamento de 30 minutos a duas horas antes de dormir, via oral. Outro medicamento disponível no mercado é o Valyanne<sup>®</sup>, da farmacêutica Biolab<sup>®</sup> (ANVISA, 2017), que também difere dos demais em sua posologia, pois sua bula recomenda a administração de um a dois comprimidos de 50 mg, três vezes ao dia.

Dentre os produtos tradicionais fitoterápicos, podemos citar o Sominex Composto<sup>®</sup> (ANVISA, 2021), um comprimido revestido com a associação de extratos secos de *V. officinalis* L. (40 mg), *Crataegus oxyacantha* L. (30 mg) e *Passiflora incarnata* L. (50mg). Essa especialidade farmacêutica é recomendada para redução da ansiedade e indução ao sono. Possui as mesmas indicações que

os medicamentos citados anteriormente, mas com posologia recomendada de dois comprimidos antes das duas principais refeições. Além deste, o Remilev® do laboratório Aché® (ANVISA, 2021), é outro produto disponível para dispensação em farmácias. Esse medicamento é uma associação de 250 mg de extrato seco de *V. officinalis* e 60 mg de *Humulus lupulus* (extrato Ze 91019), sendo recomendada a administração de dois comprimidos, duas horas antes de deitar. Este medicamento baseia-se nos estudos de Füssel, Wolf e Brattström (2000), em que foram selecionados 30 voluntários com insônia moderada para administração de dois comprimidos de 500 mg de extrato de *V. officinalis* L. associado a 60 mg de *Humulus lupulus* por dia. Para avaliação foram utilizados dados obtidos a partir da polissonografia após duas semanas de tratamento, sendo observada a redução da latência de sono e do tempo acordado. Além disso, foi observada a redução do estágio N1 (sono leve) e aumento das ondas lentas, não foram reportados efeitos adversos.

### **5.5 POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DE *Valeriana officinalis* L.**

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, sintetizado a partir do L-glutamato via descarboxilase do ácido L-glutâmico e degradado pela GABA transaminase, a qual é alvo de diversas estratégias terapêuticas (PARK *et al.* 2020). Estudos de Dietz *et al.* (2005) e Awad *et al.* (2007) demonstraram que *V. officinalis* aumentou a liberação de GABA e inibiu a sua degradação pela inibição da GABA-transaminase na fenda sináptica, devido a abertura dos canais de cloro. Outro mecanismo relacionado são os altos níveis de glutamina, substância que atravessa a barreira hematoencefálica e pode ser convertida em GABA (PDR, 2000).

### **5.6 GRUPOS DE RISCO E CONTRAINDICAÇÕES**

O uso de preparações à base de Valeriana não é recomendado para crianças menores de três anos e mulheres grávidas ou lactantes (ESCOP, 2003), apresentando-se na categoria de risco C, em que há ausência de estudos em animais e em mulheres grávidas (GUEDES, BRITO, SILVA, 2020). Isso se dá

principalmente pela presença dos valepotriatos, que conferem potencial citotóxico e carcinogênico, visto que esses compostos possuem a capacidade de alquilar o ácido desoxirribonucleico (DNA) através de seus grupamentos epóxido (PLUSHNER, 2000). Embora esses componentes estejam apenas presentes na planta fresca e frequentemente não são detectados no produto final, não há estudos que possam demonstrar a segurança de sua utilização em gestantes e lactantes (GONÇALVES; MARTINS, 2005).

### 5.7 METABOLISMO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos hipnótico-sedativos da Valeriana são potencializados quando usados concomitantemente com fármacos atuantes no sistema nervoso central, especialmente aqueles que possuem ação depressora, como os benzodiazepínicos, barbitúricos, álcool e opiáceos, resultando em aumento do tempo de sedação. Outras interações importantes foram aquelas que ocorreram durante o uso de metronidazol e dissulfiram, resultando em náuseas e vômitos (ALEXANDRE, GARCIA, SIMÕES, 2005; NICOLETTI *et al.*, 2007; SALVI, HEUSER, 2008; CARDOSO *et al.*, 2009).

Os principais constituintes químicos da *V. officinalis* L. não apresentam interações relevantes com a CYP 3A4, 1A2, 2D6 e 2E1, as principais enzimas presentes no processo de metabolização de medicamentos, não apresentando nenhum efeito em estudos *in vivo* (GURLEY *et al.*, 2005).

Em relação à farmacocinética, Donavan *et al.* (2004) recrutou 12 voluntários (seis homens e seis mulheres) para avaliar os efeitos de 1000 mg de extrato alcoólico de *V. officinalis* (70% etanol) sob as enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2D6 em indivíduos saudáveis. Os voluntários foram encaminhados ao Centro de Pesquisa Clínica da Universidade da Carolina do Sul, onde pernoveram. Na manhã seguinte, foi registrada a atividade basal dos voluntários após a administração de 30 mg de dextrorfano (DM) e dois miligramas de alprazolam (ALPZ), além de análises de urina e sangue. Após uma semana, os pacientes seguiram uma rotina de administração de comprimidos com 1000 mg de extratos de Valeriana por 14 dias, em um horário pré estabelecido (entre 21h e 00h). Após esse período, os voluntários retornaram ao centro de pesquisa e fizeram os mesmos procedimentos iniciais. As

análises para estimar a farmacocinética foram realizadas utilizando cromatografia líquida de alta eficiência.

Os resultados indicaram que não houve nenhum efeito adverso associado ao estudo, bem como não foram detectadas diferenças significativas entre os valores basais e pós tratamento com Valeriana, sendo apenas identificado o aumento da concentração máxima de alprazolam, mas sem alterar outros parâmetros farmacocinéticos. O autor sugere que a mesma não parece ter interações clínicas relevantes com medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e CYP2D6 (DONAVAN *et al.*, 2004).

### **5.8 EFEITOS SOB A VIGILÂNCIA E COORDENAÇÃO MOTORA**

Estudo realizado por Gerhard (1996), avaliou a capacidade de conduzir veículos entre pacientes usuários de extratos de Valeriana, benzodiazepínicos (flunitrazepam) ou placebo. Os parâmetros avaliados foram as performances cognitiva e psicomotora, bem como questionários. Os pacientes foram separados em três grupos, cada um contendo 12 voluntários, que utilizaram extrato de Valeriana (*V. officinalis* L.) e lúpulo (*Humulus lupulus*). Os resultados indicaram alterações no desempenho e performance com o flunitrazepam. Já no grupo tratado com o extrato de Valeriana, foi percebido um leve efeito sobre a vigilância e na realização de tarefas mais complexas duas ou três horas após a administração, mas nenhum efeito de sedação residual após 8h da administração.

### **5.9 FARMACOCINÉTICA**

Um estudo relevante sobre o assunto é o de Anderson *et al.* (2015). Neste trabalho foi observado que em pacientes saudáveis, após administração de uma dose de 600 mg de extrato de Valeriana, a concentração máxima no soro, de ácido valerênico (marcador farmacológico utilizado no estudo) ocorreu de uma a duas horas após a administração do extrato, mas permanecendo detectável por até 5 horas. Este estudo reforça a recomendação da administração de Valeriana entre 30 minutos e duas horas antes de dormir.

## 5.10 PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS E SOBREDOSAGEM

As preparações a base de *V. officinalis* L. não possuem efeitos colaterais significativos nas doses recomendadas, apresentando apenas sedação diurna residual em doses acima de 900 mg, e não havendo relatos de toxicidade aguda (PLUSHNER, 2000; BISSOLI, 2013). Segundo a Comissão Científica Europeia de Fitoterapia (ESCOP, 2003), não foram identificados sintomas de abstinência e dependência após o uso.

Os principais efeitos colaterais relacionados à Valeriana são tonturas, dores de cabeça e distúrbios gastrointestinais (ALEXANDRE; GARCIA; SIMÕES, 2005), quando utilizados em altas dosagens ou por tempo prolongado (BISSOLI, 2013). A overdose pode causar dor abdominal, tontura, tremores, pressão arterial baixa e fadiga, exigindo tratamento de suporte e desintoxicação com o uso de carvão ativado (GONÇALVES; MARTINS, 2005). Casos de hepatotoxicidade são incomuns e estão associados a combinações de diferentes espécies vegetais, visto que preparações à base de Valeriana raramente geram problemas hepáticos quando utilizada de forma isolada. Em casos de injúrias hepáticas, a recuperação se dá em dois a quatro meses após a descontinuação do uso, e caracteriza-se por intoxicações leves ou moderadas (LIVERTOX, 2012).

## 5.11 POTENCIAIS PROPRIEDADES SEDATIVAS

### 5.11.1 Estudos “*in vivo*”

Hattesohl *et al.* (2008), realizaram um estudo avaliando as propriedades sedativas de extratos de *V. officinalis* L.. Para tal, foram realizados ensaios “*in vivo*” com ratas fêmeas NMRI, nas quais foram administrados diferentes extratos secos das raízes e rizomas da *V. officinalis* L.: VAL SE 35E (35% etanol), VAL TE 35E (35% etanol), Phytofin Valerian 368 (35% etanol), VAL H 70M (70% metanol) e VAL H 45 M (45% metanol), nas doses de 100, 250, 500 e 1000 mg/kg, todos sem a presença de valepotriatos. Foram realizados testes locomotores, colocando os animais individualmente em gaiolas, e avaliando sua movimentação por duas horas, através de impulsos infravermelhos. Os resultados indicaram que nenhum dos extratos de Valeriana apresentou diferença significativa na atividade locomotora após duas horas da administração dos extratos, sugerindo que não houve efeito

sedativo dos extratos avaliados. Adicionalmente, nenhuma das preparações afetou o tempo de sono após 30 e 60 minutos da administração. Apesar de não denotar atividade sedativa, os extratos apresentaram atividade ansiolítica e antidepressiva nos testes de labirinto em cruz elevado e de nado forçado, respectivamente.

### 5.11.2 Estudos clínicos

Um dos primeiros estudos com resultados promissores relacionados a Valeriana, foi o de Leathwood *et al.* (1982), que avaliou os efeitos do extrato aquoso das raízes da *V. officinalis* L. na qualidade do sono. Para tal, foram recrutadas 128 pessoas, que receberam nove amostras, três contendo açúcar mascavo (placebo), três de extrato de Valeriana (400 mg) e, por fim, três contendo um preparado de 60 mg de Valeriana associada a 30 mg de extrato de flor de lúpulo (*Humulus lupulus* - Hova®). Primeiramente foram realizados questionários preliminares, identificando o sexo, idade, rotina de sono e hábitos que estão diretamente relacionados com o sono, como ingerir bebidas cafeinadas e tabagismo. Os participantes foram instruídos a tomar um comprimido, uma hora antes de deitar e no dia seguinte responder um questionário, que avaliava a qualidade do sono, diminuição de sua latência, quantidade de despertares noturnos, lembrança dos sonhos e sonolência no dia seguinte. O experimento se deu por três noites não consecutivas, e dentre as questões abordadas, foi questionado se houve maior, menor ou igual dificuldade de dormir, a avaliação da qualidade do sono, se houve mais despertares noturnos e/ou sonolência residual matinal.

Os resultados obtidos mostraram que os extratos de Valeriana (400 mg) apresentaram efeitos mais pronunciados em idosos e entre aqueles pacientes classificados nos questionários preliminares com uma péssima qualidade de sono. Os resultados indicaram também que aproximadamente 50% dos participantes relataram redução da latência de sono, e entre estes que relataram dormir mal, 54% apresentaram melhora na qualidade do sono. Aqueles que relataram dormir bem, não foram ou pouco foram afetados pelos efeitos da Valeriana. Também foram verificados resultados expressivos entre tabagistas e pacientes que tinham longas latências de sono, onde 52% e 50% respectivamente reportaram uma melhora na

qualidade de sono. Em relação a despertares noturnos e lembranças dos sonhos, não foram verificadas diferenças significativas.

Balderer e Borbély (1985), realizaram um estudo com cápsulas contendo 225 mg de extratos aquosos de *V. officinalis*, sem a presença de valepotriatos. Para o placebo foi utilizada quantidade equivalente de açúcar mascavo, ambos os tratamentos utilizados 30 minutos antes de deitar. Foram analisados dois grupos de voluntários, um deles dormindo em casa (N = 10, entre 24 e 44 anos), e o outro em laboratório (N = 8, entre 21 e 26 anos), com voluntários saudáveis e sem distúrbios relacionados ao sono.

O grupo que realizou o teste em casa, foi orientado que administrasse 450 ou 900 mg, uma vez na semana, durante três semanas consecutivas. Como parâmetros avaliativos foram realizados questionários ao acordar e na hora do almoço, além da aferição da movimentação durante a noite de sono. Para o grupo que realizou o experimento em laboratório, foi apenas administrada a dosagem de 900 mg. Foi realizada uma noite de adaptação, e outras quatro para a avaliação, sendo em uma delas administrada Valeriana e nas outras placebo. Além dos questionários e do registro da movimentação durante o sono, foram realizadas EEG para diferenciação dos estágios de sono e PSG. Foi recomendado que os voluntários não ingerissem bebidas cafeinadas ou alcoólicas e evitassem cochilos diurnos.

Os resultados demonstraram que houve uma diminuição da percepção da latência do sono (parâmetros objetivos e subjetivos), especialmente na dosagem de 900 mg, reduzindo em mais de 50% a latência de sono, além de reduzir os despertares após o sono estar bem estabelecido. A EEG demonstrou que não houve diferença entre os estágios de sono, ou de sua profundidade, levando os autores a conclusão de que não há evidências de que este extrato altere a arquitetura do sono. A duração do tempo de sono foi similar tanto no placebo, quanto nas concentrações de Valeriana avaliadas. Não foram detectados efeitos residuais na manhã seguinte após a utilização de Valeriana.

Schulz, Stolz e Müller (1994) avaliaram o efeito de extratos de Valeriana em 14 idosas, com idade entre 61 e 67 anos, com distúrbios de sono. Foram realizadas três polissonografias (PSG), sendo a primeira realizada para adaptação dos voluntários, com um intervalo de uma semana. Para tal, foram utilizados comprimidos contendo 405 mg de extrato aquoso de Valeriana (Valdispert Fort®) antes da PSG. Na manhã seguinte, foram preenchidos questionários sobre a qualidade do sono, sensação de descanso após dormir e saúde mental. Durante a tarde, foram respondidos questionários sobre as atividades diárias e humor.

Os resultados indicaram que não houve diferenças entre os grupos placebo e Valeriana, embora os resultados da PSG tenham indicado um aumento no sono de ondas lentas (estágio N3), levando o autor a considerar que a Valeriana pode ter algum efeito tranquilizante moderado.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Donath *et al.* (2000), que visou elucidar os efeitos de extratos de Valeriana na estrutura e qualidade de sono, abordando tanto efeitos agudos, através de dose única, quanto efeitos a longo prazo, com um tratamento de 14 dias.

Foram avaliados parâmetros subjetivos, através de questionários para análise da qualidade do sono, sonolência residual pela manhã, e a performance no dia seguinte. Quanto aos parâmetros objetivos, foram avaliados através da polissonografia e actigrafia, os despertares noturnos, eficiência e latência de sono. Para tal foram recrutados 16 voluntários entre 22 e 56 anos com insônia primária, os quais não poderiam utilizar nenhuma substância que alterasse o ciclo de sono-vigília durante o período do estudo.

O estudo consistiu em uma noite no laboratório, para estabelecer uma base e adaptar o voluntário a dormir no laboratório, seguido de uma noite para estabelecer o efeito agudo na polissonografia (PSG). Em seguida, o tratamento foi realizado em casa por 10 dias e, por fim, duas noites destinadas para realização da PSG para estabelecer a base e resultado para o tratamento a longo prazo. Foram utilizados comprimidos contendo 600 mg de extrato etanólico (70%) de Valeriana (Sedonium®), para administração entre uma e duas horas antes de dormir, ou então

placebo, não sendo especificado se houve algum mecanismo para disfarçar o odor da Valeriana para igualar ao placebo. Foram encontrados 21 efeitos adversos durante o estudo, sendo 18 deles durante o período em que os participantes estavam sob efeito do placebo, demonstrando uma quantidade baixa de efeitos indesejáveis causados pelo extrato de Valeriana, que se caracterizam por desconfortos gastrintestinais e dores de cabeça. Os resultados demonstraram também uma redução na latência do sono de ondas lentas (estágio N3), após a administração de extratos de Valeriana durante 14 dias, dado que sugere que o extrato de Valeriana possui o potencial de repercutir de forma positiva no sono. Em outros parâmetros não foram verificadas diferenças significativas do grupo tratado em relação ao placebo.

O estudo duplo cego de Herrera-Arellano *et al.* (2001), avaliou o efeito hipnótico de um extrato hidroalcoólico de *Valeriana edulis* e de um fitofármaco proveniente da *Valeriana officinalis* em pacientes com insônia. Para tal foram selecionados 20 pacientes (seis homens e 14 mulheres) de idade entre 29 e 55 anos, com diagnóstico de insônia primária. Foram utilizadas cápsulas de 150 mg, sendo administradas 450 mg (três cápsulas), cerca de uma hora antes de dormir. O experimento ocorreu durante quatro noites, em um período de oito horas cada, sendo a primeira noite para adaptação, a segunda para o registro da base, e as últimas duas para o tratamento com os extratos de Valeriana. Nas três noites finais, foram realizadas PSGs, e avaliada a sedação residual diurna e memória.

Os resultados obtidos demonstraram que houve um aumento do sono REM em ambas espécies avaliadas, mas de forma não significativa. A sedação residual diurna melhorou com o tratamento do fitoterápico *V. officinalis*, mas não de forma significativa. O quociente de memória melhorou com ambos extratos, mas com melhores resultados obtidos para o grupo tratado com o extrato de *V. edulis*. Este estudo confirma a proposição de que extratos de *V. officinalis* aumentam o sono REM, e modificam a estrutura do sono NREM, aumentando o sono delta e diminuindo os estágios N1 e N2.

Diaper e Hindmarch (2004) avaliaram o efeito no sono de pacientes tratados de forma aguda, com extratos de Valeriana nas doses de 300 e 600 mg (extrato Li

156 70% etanol), frente a placebo. Foram analisados os eletroencefalogramas (EEG) e questionários respondidos pelos 16 participantes com queixas moderadas de sono. A análise estatística não mostrou diferença tanto nos EEG, quanto nos questionários respondidos pelos participantes, sendo apenas relatado sonolência como efeito adverso. Como limitação do estudo, o autor explora a possibilidade de que sejam necessárias mais doses para que o efeito do extrato de Valeriana seja detectado, bem como cita que há diferenças entre os extratos alcoólicos e aquosos, sugerindo que este estudo deva ser comparado com outros que também utilizam apenas extratos alcoólicos.

Oxman e colaboradores (2007) recrutaram 405 participantes entre 18 e 75 anos, para participarem de um estudo sobre os efeitos de Valeriana na insônia. Foram excluídos aqueles que utilizavam fármacos hipnóticos, depressivos, grávidas, lactantes e pessoas que fazem o uso abusivo de álcool ou drogas. Foram distribuídas 60 cápsulas contendo extrato de raízes e rizomas de Valeriana (Valeriana Forte®) ou placebo, com aparência, odor e sabor idênticos. A ingestão diária correspondeu a 3600 mg de extrato bruto de Valeriana, sendo três comprimidos uma hora antes de dormir, por 14 dias, e que registrassem um “diário do sono”. O diário consistia em um autorrelato com 19 itens, que avaliavam a latência, duração, qualidade do sono, bem como o número de despertares noturnos, disposição no dia seguinte e questões relacionadas aos efeitos adversos.

Neste estudo, não houve diferenças significativas entre o grupo utilizando Valeriana e o placebo, tanto na quantidade de despertares noturnos quanto na duração do sono, havendo apenas uma mínima melhora na qualidade do sono, o que também foi considerado insignificante pelos autores. Concluindo, o estudo afirma que a Valeriana pode apresentar algum efeito sobre as qualidades subjetivas do sono, mas que nem todos os pacientes a experienciam.

Em um estudo duplo-cego randomizado de fase II conduzido por Taibi *et al.* (2009) foram avaliados os efeitos de extratos de *V. officinalis* L. em idosos com insônia. As 16 participantes foram divididas em dois grupos, um placebo e o outro para os extratos de Valeriana. Foram utilizados 300 mg e 600 mg de um extrato concentrado (Nature's Resource®) frente ao placebo, o qual foi administrado 30

minutos antes de dormir. Foram utilizadas estratégias para que as cápsulas possuíssem a mesma aparência e odor. O estudo teve duração de duas semanas, sendo que nove noites foram em laboratório para verificação de parâmetros na polissonografia.

Os critérios utilizados para avaliação foram: o tempo acordado após despertar de um sono bem estabelecido, polissonografia, actigrafia, eficiência do sono, latência do sono e qualidade do sono, sendo as três últimas avaliadas por auto-retrato através de questionários. Foram recrutadas idosas saudáveis (55-80 anos) com relatos de fadiga e sonolência diurna, após pelo menos 5 anos da menopausa, excetuando-se aquelas que realizam tratamentos hormonais, apresentam doenças graves e que estão em tratamento para insônia.

Os resultados não indicaram diferenças significativas entre os extratos de Valeriana e o placebo sobre a latência, eficácia e qualidade do sono após o despertar precoce, tanto após dose única, quanto após duas semanas de tratamento. Adicionalmente, após duas semanas utilizando extrato de Valeriana, foi verificado aumento do tempo necessário para voltar a dormir após despertar precoce, o que segundo os autores, indica que Valeriana pode piorar o distúrbio de insônia em mulheres idosas. Além disso, não houve diferença entre o tempo gasto em cada fase do sono, assim como não foram verificados efeitos adversos em nenhum dos grupos avaliados.

#### Quadro 5 - Estudo Clínicos (continua)

Estudo	Amostra	Tempo de estudo	Posologia	Resultados
Testes clínicos utilizando <i>Valeriana officinalis</i> L. isolada				
Leathwood <i>et al.</i> (1982)	128 adultos	Três noites utilizando placebo, ou extratos de valeriana, ou a associação de valeriana com lúpulo	400 mg antes de dormir	Pacientes relataram redução da LS em 50%, especialmente tabagistas (52%)
Balderer e Borbély (1985)	18 adultos saudáveis	Grupo casa: uma vez na semana, por três semanas Grupo laboratório: 4 noites	450 ou 900 mg	Grupo casa: redução da LS nos parâmetros subjetivos e objetivos. Na dosagem de 900 mg: reduziu mais de 50% da LS, houve redução de despertares noturnos

				Grupo laboratório: sem diferenças significativas
Schulz, Stolz e Müller (1994)	14 idosas com queixas de baixa qualidade de sono	Três noites com intervalos de uma semana cada	405 mg	Tanto os parâmetros subjetivos quanto a PSG não evidenciaram diferenças significativas
Donath <i>et al.</i> (2000)	16 adultos com insônia primária	14 dias	600 mg	Redução da LS e sono de ondas lentas
Herrera-Arellano <i>et al.</i> (2001)	20 adultos com diagnóstico de insônia	Quatro noites	450 mg	Aumento do sono REM de forma não significativa
Diaper e Hindmarch (2004)	16 adultos com queixas moderadas de sono	Três noites com intervalos de uma semana cada	300 e 600 mg	Não houve diferenças significativas no EEG e nem nos parâmetros subjetivos
Oxman <i>et al.</i> (2007)	405 adultos com insônia	14 dias	3600 mg	Não houve diferenças significativas em relação aos despertares noturnos e duração do sono  Melhora não significativa na qualidade do sono
Koetter <i>et al.</i> (2007)	27 adultos com distúrbios de sono	28 dias	500 mg	Apresentou melhora na LS, mas não de forma significativa
Taibi <i>et al.</i> (2009)	16 idosas com insônia primária	14 dias	300 e 600 mg	Sem diferença significativas sobre a latência, eficácia e qualidade do sono  Aumento da latência após despertar durante a noite
Testes clínicos utilizando <i>Valeriana officinalis</i> L. associada ao lúpulo ( <i>Humulus lupulus</i> )				
Morin (2005)	184 adultos com insônia moderada	28 dias	274 mg (Valeriana) + 83,8 mg (lúpulo)	Sem diferença significativas sobre a eficiência do sono, embora a mesma tenha aumentado ao final da segunda semana  Redução da latência do sono, mas não de forma significativa  PSG: sem diferenças

				significativas no tempo total de sono, LS e eficiência do sono.
Koetter <i>et al.</i> (2007)	27 adultos com desordens de sono	28 dias	500 mg (Valeriana) + 120 mg (lúpulo)	Diferenças significativas na redução da latência de sono, e aumento do sono de ondas lentas.
Dimpfel e Sutel (2008)	42 adultos com baixa qualidade de sono	Uma noite	460 mg (Valeriana) + 460 mg (lúpulo)	O grupo que administrou a associação, obteve maior profundidade do sono em relação ao placebo

Fonte: elaborado pela autora

## 5.12 VALERIANA OFFICINALIS EM ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS ESPÉCIES VEGETAIS

Valeriana é frequentemente utilizada associada com outras espécies vegetais, dentre elas, *Humulus lupulus*, popularmente conhecida como lúpulo. De forma geral, ambas são consideradas seguras se consumidas na dosagem recomendada, ocorrendo raramente reações adversas (SALTER, BROWNIE, 2010).

O estudo randomizado e duplo-cego de Morin *et al.* (2005) avaliou a eficácia e segurança da associação de *V. officinalis* com *Humulus lupulus*, difenidramina (anti-histamínico) e placebo para o tratamento da insônia moderada. Foram recrutados 184 adultos com insônia moderada, separados em 3 grupos, o primeiro deles (n=65) utilizando placebo por 28 dias, o segundo grupo (n=59) utilizou dois comprimidos contendo a associação de 137 mg de Valeriana com 41,9 mg de lúpulo, extraídos à 45% em metanol, administrados à noite, antes de dormir durante 28 dias. E por fim, o terceiro grupo (n=60) utilizou difenidramina (Sominex® 25 mg) por 14 dias, seguido de mais 14 dias com placebo. Para a avaliação, os participantes elaboraram um diário de sono, monitorando o tempo na cama, se ocorreu a administração do medicamento, hora de despertar, despertares noturnos e latência de sono. Além disso, foram realizadas avaliações na PSG (n=75), sendo uma noite para estabelecimento dos valores de base, uma noite ao final da primeira semana de tratamento e outra ao final da segunda semana de tratamento. Foram avaliadas a latência do sono, tempo total de sono, eficiência do sono, o tempo gasto em cada fase do sono REM e despertares noturnos.

A eficiência do sono teve seus resultados mais pronunciados no grupo difenidramina (4,6%), seguida pelo grupo Valeriana-lúpulo (4,1%), mas não houve diferença significativa em relação ao placebo (2,5%) ao final da segunda semana. Após mais 14 dias de tratamento, a eficiência do grupo Valeriana-lúpulo aumentou para 5% em relação a 3,3% do placebo, o que sugere que o tempo de tratamento pode estar relacionado à eficácia do mesmo. A latência de sono diminuiu após duas semanas de tratamento nos 3 grupos, mas de forma mais acentuada no grupo Valeriana-lúpulo (7 minutos), diferença que aumentou ainda mais (9,5 minutos) em relação ao placebo ao final da quarta semana, mas não de forma significativa. Na avaliação através da PSG, foi constatado que não houve diferenças significativas para nenhuma das comparações (LS, tempo total de sono, ES). Não foram observadas diferenças significativas também em relação aos efeitos adversos, não ocorrendo nenhum efeito adverso grave, bem como não foram detectados efeitos residuais.

Por fim, o autor conclui que a combinação de Valeriana com lúpulo pode auxiliar em casos de insônia moderada de acordo com os resultados dos parâmetros subjetivos avaliados neste estudo.

O estudo randomizado e duplo-cego de Dimpfel e Sutel (2008) teve como objetivo avaliar os efeitos de uma dose única da tintura composta pela associação de extratos de *V. officinalis* e *Humulus lupulus*, utilizando EEG e eletro-hipnogramas, para verificar a arquitetura do sono dos voluntários.

Foram recrutados 42 voluntários, homens e mulheres entre 30 e 70 anos, com baixa qualidade de sono, sendo divididos em grupo placebo (n=22) e grupo "verum" (n=20). Assim como nos estudos anteriores, os critérios de exclusão foram a não ingestão de bebidas cafeinadas e medicamentos relacionados ao tratamento da insônia. Foram realizadas EEG durante duas noites consecutivas, sendo a primeira delas utilizada como base de referência, para administração do placebo ou extrato na noite seguinte. Para tal, foi utilizada a preparação Dormeasan®, composta por 460 mg de *V. officinalis*, 460 mg de *Humulus lupulus* dissolvidos em 61% de etanol e posteriormente em água com mel, sendo administrada 15 minutos antes das 22h. O eletro-hipnograma elaborou um gráfico a partir dos sinais dos eletrodos e produziu um gráfico onde pode-se observar a arquitetura do sono do

voluntário. Os resultados indicaram que os voluntários do grupo “verum” (associação de Valeriana e lúpulo) conseguiram obter maior profundidade de sono em relação ao grupo placebo. No entanto, essa análise não incluiu a frequência delta, sendo, portanto, definidas apenas as frequências de sono profundo através de ondas teta (N1 e N2) e beta (presente no sono REM).

Já o estudo de Koetter *et al.* (2007), demonstrou que a associação de *V. officinalis* L. e *Humulus lupulus* reduziu significativamente a latência de sono. Foram utilizados 500 mg de extrato de Valeriana, 500 mg de Valeriana associada a 120 mg de lúpulo, sendo ambos os extratos preparados em metanol (45%). Durante quatro semanas, 27 pacientes com distúrbios de sono foram divididos entre os três grupos e os dados foram coletados e registrados através de um sistema de monitor portátil, em que eletrodos foram colocados na testa dos pacientes, e que, por meio de redes neurais geravam gráficos (hipnograma). Os resultados indicaram que a Valeriana, de forma isolada, apesar de apresentar melhora na latência do sono, não gerou resultados significativos frente ao placebo. Quanto à associação de Valeriana com o Lúpulo, foram verificadas diferenças significativas na redução da latência de sono, além de diferenças como o aumento do sono de ondas lentas.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

*V. officinalis* L. possui uma grande diversidade de componentes, sendo que estes podem sofrer variações de acordo com os solventes utilizados em sua extração, como explicita Taibi *et al.* (2009) e Shinjyo, Waddel e Green (2020). Além disso, não há informações na literatura sobre as condições de armazenamento e temperatura, o que pode afetar a estabilidade de componentes voláteis. A presença de valepotriatos nos extratos também possui grande importância, pois atuam de forma semelhante aos BDZ nos centros vegetativos.

Pode-se observar que os estudos ocorrem com diferentes formas farmacêuticas, como tinturas (DIPMPFEL; SUTEL, 2008); extrato bruto (OXMAN *et al.*, 2007) ou comprimidos contendo os extratos (LEATHWOOD, 1982; BALDERER, BORBÉLY, 1985; SCHULTZ, STOLZ, MÜLLER, 1994; HERRERA-ARELLANO *et al.*, 2001; DIAPER, HINDMARCH, 2004; TAIBI *et al.* 2009) bem como com diferentes

concentrações, que variam entre 300 e 3600 mg/dia em diferentes formas farmacêuticas como pode ser observado no Quadro 5.

Pode-se citar ainda o estudo de Dimpfel e Suter (2008), que é realizado a partir de plantas frescas (tintura), o que pode diferir nos componentes obtidos, pois sem a padronização dos extratos, bem como suas dosagens, é difícil estabelecer parâmetros para comparação.

A duração dos estudos também varia entre os diferentes ensaios clínicos avaliados, onde vários autores propuseram estudos de 14 dias para investigar os efeitos a longo prazo (DONATH *et al.*, 2000; OXMAN *et al.* 2007; TAIBI *et al.* 2008). Outro fator considerado nos estudos com polissonografia foi que os pacientes obedeceram a um esquema de apenas três a quatro noites em laboratório (LEATHWOOD *et al.*, 1982; BALDERER, BORBÉLY, 1985; SCHULTZ, STOLZ, MÜLLER, 1994; HERRERA-ARELLANO *et al.*, 2001).

Mais um fator de importância para realização dos testes clínicos foi mascarar o odor desagradável proveniente das raízes de Valeriana, como o estudo de Diaper e Hindmarch (2004), em que os comprimidos foram revestidos com açúcar, evitando a distinção frente ao placebo. Alguns autores também se preocuparam em mascarar o odor, colocando as cápsulas contendo extratos de Valeriana juntamente com as cápsulas de placebo, embora separados, para que adquirissem o odor de Valeriana, antes de serem embalados e divididos entre os grupos de estudo (OXMAN *et al.*, 2007; TAIBI *et al.*, 2008). Já Dimpfel e Sutel (2008) optaram por disfarçar o odor e sabor da tintura com a dissolução em etanol e posterior adição de água e mel. Por fim, cabe destacar que alguns autores não implementaram estratégias para evitar a distinção entre o fitoterápico e o placebo (LEATHWOOD *et al.*, 1982; BALDERER, BORBÉLY, 1985; DONATH *et al.*, 2000; MORIN *et al.*, 2005; KOETTER *et al.*, 2007).

As amostragens dos estudos citados, variam entre 14 e 405 indivíduos, em sua maioria com baixa qualidade de sono (SCHULTZ, STOLZ, MÜLLER, 1994; DIAPER, HINDMARCH, 2004; DIMPFEL, SUTEL, 2008) ou desordens do sono (DONATH *et al.*, 2000; HERRERA-ARELLANO *et al.*, 2001; MORIN, 2005; OXMAN *et al.*, 2007; KOETTER *et al.*, 2007; TAIBI *et al.*, 2008), sendo o estudo de Balderer e Borbély (1985) o único apresentando apenas indivíduos saudáveis.

Neste estudo, Balderer e Borbély sugerem que há uma influência significativa do meio em relação aos resultados das intervenções, pois o grupo tratado em casa, obteve resultados significativos, o que não ocorreu com o grupo que realizou o estudo em laboratório, embora ambos apresentem uma tendência de melhora nas qualidades subjetivas do sono. Além disso, os autores sugerem que o efeito dos extratos de Valeriana podem ser proporcionais à dose administrada.

A associação de Valeriana com outras espécies vegetais pode ser mais efetiva que Valeriana isolada, atuando de forma sinérgica, como explicitado no estudo de Koetter *et al.* (2007), em que há a preparação contendo Valeriana associada ao lúpulo apresentou os resultados mais promissores em relação a latência e eficiência do sono, hora de despertar, proporção os estágios de sono, latência REM e impressão clínica global.

## 7 CONCLUSÃO

Valeriana de forma isolada ou em associação pode ser utilizada como um tratamento alternativo para insônia, embora não se tenham parâmetros objetivos que demonstrem sua eficácia e sejam necessárias mais pesquisas na área, tendo em vista que alguns estudos utilizam concentrações ou métodos de extração diferentes, bem como parâmetros para a análise. A Valeriana pode melhorar as qualidades subjetivas do sono, embora não haja evidências claras nos exames como PSG, EEG e actimetria.

Em relação a segurança do uso, considera-se Valeriana um fitoterápico seguro, apresentando, como efeitos adversos apenas tonturas, distúrbios gastrointestinais e dores de cabeça. Casos de hepatotoxicidade e problemas hepáticos associados ao uso de Valeriana isolada são raros.

Portanto, os estudos descritos sugerem que pode haver uma atividade sedativa, e que a utilização de *V. officinalis* L. nas doses recomendadas é segura, mas há a necessidade de mais estudos relacionados ao uso potencial nos distúrbios do sono, bem como a padronização desses estudos para elucidar qual seria a forma farmacêutica e grupo de estudo mais adequado para os testes clínicos.

## REFERÊNCIAS

AKERELE, O. **Summary of WHO guidelines for assessment of herbal medicines**. Herbal Gram, v.28, p.13-19, 1993.

AKTORIES, K., FÖSTERMANN, U., HOFMANN, F., F. STARKE, K. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. Elsevier Health, 2005.

ALEXANDRE, R. F.; GARCIA, F. N.; SIMÕES, C. M. O. **Fitoterapia baseada em evidências. Parte 1. Medicamentos fitoterápicos elaborados com ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana**. Acta Farmacêutica Bonaerense, v. 24, n. 2, p. 300–309, 2005.

ANDERSON, G. D.; *et al.* **Pharmacokinetics of valerenic acid after administration of valerian in healthy subjects**. Phytotherapy Research, v. 19, n. 9, p. 801–803, 2005.

ANSIODORON®. **Bula do medicamento Ansiodoron®**. São Paulo (SP): Weleda do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100610092>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Brasília, 2019. [última atualização pela RDC nº 609, de 9 de março de 2022]

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, p. 361–368, 2014.

AWAD, R.; LEVAC, D.; CYBULSKA, P.; *et al.* **Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system**. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 85, n. 9, p. 933–942, 2007.

BACELAR, A; PINTO JUNIOR, L. R. **Insônia: do diagnóstico ao tratamento**. São Caetano do Sul: Difusão Editora, 2019. 174 p.

BALDERER, G.; BORBÉLY, A. A. **Effect of valerian on human sleep**. Psychopharmacology, v. 87, n. 4, p. 406–409, 1985.

BISSOLI, J. R. **Aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis* L.** Ariquemes, 2013. 34p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2013. [Orientadora: Profª. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá].

BLUMENTHAL, M. *et al.* **The ABC clinical guide to herbs**. Austin: American Botanical Council, 2003.

BOLLU, P. C., KAUR, H. **Sleep Medicine: Insomnia and Sleep**. Missouri medicine, 116(1), p. 68–75, 2019.

BORRÁS, S.; MARTÍNEZ-SOLÍS, I.; JOSÉ LUIS RÍOS, J. L. **Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review**. *Planta Med*, v.87, p. 738–753, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 13 de maio de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 217p.

CALIXTO, J.B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)**. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CARDOSO, C. M. Z. *et al.* **Elaboração de uma Cartilha Direcionada aos Profissionais da Área da Saúde, Contendo Informações sobre Interações Medicamentosas envolvendo Fitoterápicos e Alopáticos**. *Revista Fitos*, v. 4, p. 56–69, 2009.

CASTRO L. S., *et al.* **Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study**. *Annals of Neurology*, v. 74(4), p. 537-546, 2013.

CLAUDINO, L. *et al.* **Novos sedativos hipnóticos**. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, p. 288-293, 2010.

CUNHA, A. P.; SILVA, A. P.; ROQUE, O. R. **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. 4 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p. 634-635, 2003. 729p.

DAS, *et al.* **Plant Species of Sub-Family Valerianaceae - A Review on Its Effect on the Central Nervous System**. *Plants*, v. 10, n. 5, p. 846, 2021.

DE SIMONI, C.; BENEVIDES, I.; BARROS, N. F. **As práticas Integrativas e Complementares no SUS: realidade e desafios após dois anos de publicação da PNPIC**. *Revista Brasileira Saúde da Família*, p. 70- 76, 2008.

DIAPER A; HINDMARCH I. **A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and**

**psychomotor function of sleep-disturbed older adults.** *Phytotherapy Research* vol. 18-10, p. 831-836, 2004.

DIETZ, B. M. *et al.* **Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor *in vitro*.** *Molecular Brain Research*, v. 138, n. 2, p. 191–197, 2005.

DIMPFEL, W; SUTER, A. **Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract - a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms.** *European journal of medical research*, v. 13, n.5, p. 200–204, 2008.

DONATH, F *et al.* **Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality.** *Pharmacopsychiatry*, v. 33, n. 2, p. 47–53, 2000.

DONAVAN, J. L. *et al.* **Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers.** *Drug Metabolism and Disposition*, v.32, n.12, p. 1333-1336, 2004.

EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. **The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products.** 2 ed. Thieme: Inglaterra, 2003. 352p.

FERNANDES, R. M. F. **O sono normal.** *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 39 (2): p. 157-168, 2006.

FULLER, P. M.; GOOLEY, J. J.; SAPER, C. B. **Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback.** *Journal of biological rhythms*, v. 21, n. 6, p. 482–493, 2006.

FÜSSEL, A.; WOLF, A., BRATTSTRÖM, A. **Effect of a fixed valerian-Hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphy in patients with non-organic insomnia: a pilot study.** *European journal of medical research*, vol. 5, n. 9, p. 385–390, 2000.

GERHARD, U. *et al.* **Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives.** *Praxis: Alemanha*, v. 85(15), p. 473-81, 1996.

GIL, P. G. **La molécula destacada: la escopolamina.** *Revista de Química PUCP*, vol. 24, n. 1-2, 2010.

GONÇALVES, S.; MARTINS, A. P. ***Valeriana officinalis*.** *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, ano 3, n. 2, p. 209-222, 2005.

GUEDES, D. de C. V.; BRITO, S. A.; SILVA, D. R. **The importance of pharmaceutical care in women during pregnancy.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e714974626, 2020.

GURLEY, B. *et al.* **In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 77, n. 5, p. 415–426, 2005.

HATTESOHL, M. *et al.* **Extracts of *Valeriana officinalis* L. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties.** *Phytomedicine*, v. 15, n. 1-2, p. 2–15, 2008.

HERRERA-ARELLANO, A. *et al.* **Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia.** *Planta medica*, v. 67, n. 8, 2001.

JUSTINIANO, J. *et al.* **Efeitos farmacológicos do fitoterápico valeriana no tratamento da ansiedade e no distúrbio do sono.** *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 41827–41840, 2021.

KOETTER, U., *et al.* **A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder.** *Phytotherapy research: PTR*, v. 21, n.9, p. 847–851, 2007.

LANINI, J. *et al.* **“O que vêm da terra não faz mal”:** relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, n. 1a, p. 121–129, 2009.

LEATHWOOD, P. D. *et al.* **Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 17, n. 1, p. 65–71, 1982.

LIVERTOX. **Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: Valerian.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.

LUCCHESI, L. M. *et al.* **O sono em transtornos psiquiátricos.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 27, n. suppl 1, p. 27–32, 2005.

MADARI, S. *et al.* **Pharmacological Management of Insomnia.** *Neurotherapeutics*, v. 18, n. 1, p. 44–52, 2021.

MATTOS, G. *et al.* **Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde:** percepção dos profissionais. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 11, p. 3735–3744, 2018.

MEVISH, S.; BARKAT, M. **Phytochemical And Antioxidant Screening Of *Amomum Subulatum*, *Elettaria Cardamomum*, *Emblca Officinalis*, *Rosa Damascene*, *Santalum Album* And *Valeriana Officinalis* And Their Effect On Stomach, Liver And Heart.** *Matrix Science Medica*, v. 2, n. 2, p. 28-33, 2018.

MISCHOULON, D. **Popular Herbal and Natural Remedies Used in Psychiatry.** *FOCUS*, v. 16, n. 1, p. 2–11, 2018.

MONTI, J. M. **Zolpidem's use for insomnia**. Asian Journal of Psychiatry, v. 25: p. 79-90, 2016.

MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E. **Valeriana officinalis**: traditional used and recent evaluation of activity. Fitoterapia: Milão, v. 66, n. 2, p. 99–112, 2022.

MORGAN, D.; TSAI, S. C. **Sleep and the Endocrine System**. Sleep Medicine Clinics, v. 11, n. 1, p. 115–126, 2016.

MORIN, C. *et al.* **Behavioral and Pharmacological Therapies for Late-Life Insomnia**. JAMA, v. 281, n. 11, p. 991, 1999.

MORIN, C. M. *et al.* **Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial**. Sleep, v. 28, n. 11, p. 1465–1471, 2005.

MORRIS, C. A. e AVORN, J.. **Internet marketing of herbal products**. JAMA, v. 290, n. 11, p. 1505–1509, 2003.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **State of the Science Conference Statement**: Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults June 13–15, 2005. Sleep, v. 28, n. 9, p. 1049–1057, 2005.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Valerian**. Office of Dietary Supplements, 2013. Disponível em: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional/>>. Acesso em 12 de outubro de 2022.

NICOLETTI, M. A. *et al.* **Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos**. Infarma - Ciências Farmacêuticas, v. 19, n. 1/2, p. 32–40, 2014.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. **Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019**. Journal of Natural Products, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NISBET, L. J.; MOORE, M. **Will natural products remain an important source of drug research for the future?** Current Opinion in Biotechnology, v. 8, n. 6, p. 708–712, 1997.

OHAYON, M. M. **Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population**. Sleep Medicine Research, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2011.

ORLANDI, A. C. *et al.* **Melhora da dor, do cansaço e da qualidade subjetiva do sono por meio de orientações de higiene do sono em pacientes com fibromialgia**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 52, p. 672–678, 2012.

OXMAN, A. D., *et al.* **A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia**. PloS one, v. 2, n. 10, 2007.

PARK, Jin-Young; L. Y. *et al.* **In silico screening of GABA aminotransferase inhibitors from the constituents of *Valeriana officinalis* by molecular docking and molecular dynamics simulation study.** Journal of Molecular Modeling, v. 26, n. 9, 2020.

PASSOS, G. S. *et al.* **Tratamento não farmacológico para a insônia crônica.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 29, n. 3, p. 279–282, 2007.

PATEL, D.; STEINBERG, J.; PATEL, P. **Insomnia in the Elderly: A Review.** Journal of Clinical Sleep Medicine, v. 14, n. 06, p. 1017–1024, 2018.

PATOCKA J. *et al.* **Digoxin: Pharmacology and toxicology-A review.** Environmental toxicology and pharmacology, 79, 2020.

PAVLOVA, M. K.; LATREILLE, V. **Sleep Disorders.** The American Journal of Medicine, v. 132, n. 3, p. 292–299, 2019.

PHYSICIANS DESK REFERENCE (PDR). **Physicians Desk Reference for Herbal Medicines.** 2<sup>a</sup> ed. Thompson, 2000. 858p.

PLUSHNER, S. L. **Valerian: *Valeriana officinalis*.** American Journal Health-System Pharmacy. v.57(4), p. 328–335, 2000.

POYARES, D. **Hipoindutores e insônia.** Revista brasileira de psiquiatria, v. 27, p. 2–7, 2005.

RANG, H.P.; DALE, M.M. Farmacologia. 8<sup>a</sup>ed. Editora Elsevier, 2016.

REMILEV®. **Bula do medicamento Remilev®.** Romanshorn (Suíça): Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=105730357>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

RIEMANN, D. *et al.* **European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.** Journal of Sleep Research, v. 26, n. 6, p. 675–700, 2017.

ROACH, M. *et al.* **Challenges and opportunities in insomnia disorder.** International Journal of Neuroscience, v. 131, n. 11, p. 1058–1065, 2020.

SALTER, S; BROWNIE, S. **Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops.** Australian family physician, v. 39, n.6, p. 433–437, 2010.

SALVI, R. M.; HEUSER, E. D. **Interações: medicamentos x fitoterápicos: em busca de uma prescrição racional.** Porto Alegre: EdiPUCRS, 2008.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. **Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos.** In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.)

**Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5. ed rev. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

SCHULTZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia Racional:** um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4. ed. Tamboré: Manole, 2002. 406p.

SCHULZ, H.; STOLZ, C.; MÜLLER, J. **The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers:** a pilot study. *Pharmacopsychiatry*, v. 27, n. 4, p. 147–151, 1994.

SERRA, J. **Terapêutica farmacológica da insônia.** *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 22, n. 5, p. 625–32, 2022.

SHI, Y. *et al.* **Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence.** *Current Neuropharmacology*, v. 12, n. 3, p. 289–302, 2014.

SHINJYO, N.; WADDELL, G.; GREEN, J. **Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*: v. 25, n. 1-31, 2020.

SILVA, A. L. **Análise Química de Espécies de Valeriana Brasileiras.** Porto Alegre, 2009. Tese (Doutorado) – Curso de Química, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. 205f. [Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elina Bastos Caramão]

SOLDATELLI, M. V.; RUSCHEL, K.; PEREIRA, M. **Valeriana officinalis: uma alternativa para o controle da ansiedade odontológica?** *Stomatos*, v. 16, n. 30, p. 89–97, 2022.

SOMINEX COMPOSTO®. **Bula do medicamento Sominex Composto®.** Manaus (AM): EMS S.A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=102351343>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

SOUZA, F. V. P. de; TOLEDO, M. A. ; SOUSA, M. N. A. de. **Aspectos do tratamento da insônia na Atenção Básica.** *Brazilian Applied Science Review*, v. 5, n. 1, p. 358–371, 2021.

SOUZA, G. H. B. de; MELLO, J. C. P. de; LOPES, N. P. **Farmacognosia: coletânea científica.** Ouro Preto: Ufop, 2011. 372 p.

SUKYS-CLAUDINO, L. *et al.* **Novos sedativos hipnóticos.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 3, p. 288–293, 2010.

TAIBI, D. M., *et al.* **A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia.** *Sleep medicine*, v.10, n. 3, p. 319–328, 2009.

VALERANCE®. **Bula do medicamento Valerance®**. Florianópolis (SC): Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103850113>. Acesso em 29 de maio de 2022.

VALERIANE® NIKKHO. **Bula do medicamento Valeriane®**. Rio de Janeiro (RJ): Zydus® Nikkho Farmacêutica Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=156510047>. Acesso em 29 de maio de 2022.

VALERIMED. **Bula do medicamento Valerimed®**. Pouso Alegre (MG): CIMED® Indústria S.A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=143810076>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

VALERINATI. **Bula do medicamento Valerinati®**. Betim (MG): PharmaScience® Indústria Farmacêutica Eireli. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=117170063>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

VALYANNE. **Bula do medicamento Valyanne®**. Anápolis (GO): Geolab® Indústria Farmacêutica S.A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=154230196>. Acesso em 6 de novembro de 2022.

VARELA, M. J. V. *et al.* **Insônia**. Revista Neurociências, v. 13, n. 4, p. 183–189, 2019.

VELOSO, D. P.; GUIDINI P.; COMÉRIO R. M.; SILVA, A. G. **Plantas utilizadas em fitomedicamentos pra os distúrbios do sonos**. Natureza online, v. 6, n. 1, p. 29-35, 2008.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. da S.; BARREIRO, E. J. **Os produtos naturais e a química medicinal moderna**. Química Nova, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.

VORBACH, EU, GORTELMEYER, R, BRUNING, J. **Therapie von insomnien: wirksamkeit und verträglichkeit eines baldrianpräparats**. Psychopharmakotherapie, v. 3, p. 109-15, 1996.

WATSON, N. F *et al.* **Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society**. Sleep, v. 38, n. 6, p. 843–844, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for mortality and morbidity statistics**. Versão: abril de 2019. Geneva: WHO; 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 3 ed. **The World Medicines Situation. Tradicional Medicines: global situation, issues and challenges**. Geneva, 2011. 14p.

YURCHESHEN M. SEEHUUS M. e PIGEON W. **Updates on Nutraceutical Sleep Therapeutics and Investigational Research**. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2015.

ZAMMIT, G. **Comparative tolerability of newer agents for insomnia**. Drug Safety, v. 32, n. 9, p. 735-48, 2009.