

Efeitos farmacológicos do fitoterápico valeriana no tratamento da ansiedade e no distúrbio do sono

Pharmacological effects of valerian phytotherapeutic sotherapeutic in the treatment of anxiety and sleep disorder

DOI:10.34117/bjdv7n4-579

Recebimento dos originais: 07/03/2021

Aceitação para publicação: 26/04/2021

Jarete Justiniano Coelho Rodrigues

Graduando em CURSO DE FARMÁCIA do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA

E-mail: jaretejrodrigues2014@gmail.com

Vanessa Patucha Santos Pimentel

Graduando em CURSO DE FARMÁCIA do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA

E-mail: vanessa.patucha@gmail.com

Neuza Biguinati Barros

Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA

E-mail: prof.barros.neuza@fimca.com.br

Tamara Silva Martins

Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA

E-mail: tamara.martins@fimca.com.br

RESUMO

OBJETIVOS: Descrever os efeitos farmacológicos do fitoterápico Valeriana Officinalis L. no tratamento da ansiedade e no distúrbio do sono através de terapias adicionais e contributivas, avaliando sua eficácia e possíveis reações adversas. **METODOLOGIA:** Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica, a qual foi fundamentada em pesquisa, através de um levantamento de materiais já elaborados, compreendidos no período de 2006 a 2020. Disponíveis nas bases de dados da Science Direct, Scielo, PubMed, a partir das palavras-chave: valeriana, ansiedade, distúrbio do sono e seus correlatos em inglês. **RESULTADOS:** A Valeriana Officinalis L. é um fitoterápico tradicional para o sono, com propriedades ansiolíticas e sedativas e seus efeitos farmacológicos ajudam no controle da ansiedade e do distúrbio do sono, melhorando as experiências individuais, tendo seu efeito de dose única e conflitante. Mas, dados que toleram essa indicação são limitados. Sendo de difícil isolamento seus componentes ativos, torna a determinação de seus elementos ativos e mecanismo de ação não comprovados. **CONCLUSÃO:** Tendo em vista os dados relatados nas literaturas revisadas os fitoterápicos ocupam um maior espaço no mercado em virtude do desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos estar se tornando cada vez mais difícil e oneroso. Os fitoterápicos têm se tornadas boas

alternativas para tratamento que envolve o SNC, pois possuem menos efeitos adversos e não causam dependências químicas, sendo uma excelente escolha para uso em pacientes com transtornos de insônia e ansiedade.

Palavras-chave: *Valeriana Officinalis L.*, Tratamento, Ansiedade, Distúrbio do sono

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the pharmacological effects of the herbal drug *Valeriana Officinalis L.* in the treatment of anxiety and sleep disorder through additional and contributory therapies, assessing its efficacy and possible adverse reactions. **METHODS:** This article is a literature review, which was based on research, through a survey of materials already prepared, comprised in the period 2006 to 2020. Available in the databases Science Direct, Scielo, PubMed, using the keywords: valerian, anxiety, sleep disorder and their correlates in English. **RESULT:** *Valeriana Officinalis L.* *Valeriana* is a traditional sleep herbal medicine with anxiolytic and sedative properties and its pharmacological effects help in controlling anxiety and sleep disorder, enhancing individual experiences, having its single and conflicting dose effect. But, data supporting this indication are limited. Being difficult to isolate its active components, makes the determination of its active elements and mechanism of action unproven. But, not least, it should be taken into account that the substance is useful for the treatment of sleep disturbance and anxiety, and thus applicable. **CONCLUSION:** If patients are suffering from clinically significant anxiety and insomnia, the conventional approaches mentioned should be tried before considering herbal medicines. Herbal medicines should be considered only in mild cases or after these conventional treatments have been attempted. Both physicians and patients should be aware of the potential risks of undertreatment related to choosing herbal medicines over conventional therapies. When herbal medicines are used with other conventional therapies, they also need to be aware of potential drug interactions. In contrast, most herbal medicines for insomnia and anxiety offer an exceptional safety profile, sometimes with ten times fewer adverse events than with pharmacotherapy.

keywords: *Valerian Officinalis L.* Treatment. Anxiety. And sleep disorder.

1 INTRODUÇÃO

O sono é um componente essencial do bem-estar físico e emocional. A falta ou interrupção do sono devido à insônia é um problema altamente prevalente. A ansiedade juntamente com o estresse, a depressão e a insônia, têm como características condições psiquiátricas generalizadas e altamente comórbidas no mundo, que são definidas como uma experiência emocional negativa na qual estão associadas às mudanças bioquímicas, cognitivas, comportamentais e psicológicas (BAKSHAEI, 2017). Já a insônia crônica é caracterizada por dificuldades em adormecer, manter o sono e acordar cedo, e está ligada a consequências diurnas, como fadiga, déficit de atenção e instabilidade de humor. A

insônia é o distúrbio do sono mais comum e representa uma condição crônica para muitas pessoas. A dificuldade em adormecer e manter o sono são problemas altamente prevalentes em pacientes com distúrbios neurológicos. Vários fatores geralmente contribuem para a insônia (NEUBAUER, 2013). Quanto à ansiedade, sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho esse sentimento de ansiedade generalizada (TAG) é uma condição crônica e generalizada que gera altos níveis de estresse psicológico e é difícil de tratar a longo prazo (SAVAGE, et al., 2015). Estas, de origem generalizada, podem surgir tanto de medos leves, como uma mudança de cidade ou trabalho, quanto a traumas acometidos por situações de violência, bem como experiências vividas na infância. Tais medos resultam em alterações bioquímicas e emocionais que sintomatizam inúmeras reações negativas no indivíduo, causando-lhe transtornos psíquicos profundos, sendo completamente distintos dependendo da faixa etária e hereditariedade. A ansiedade e o distúrbio do sono é uma patologia com recorde em utilização de benzodiazepínicos prescritos pela grande maioria dos profissionais médicos no mundo. Haja vista que estes estimulam o SNC a combaterem tal estado de ansiedade (NALOTO, et al., 2016).

A Valeriana Officinalis L. é usada como fitoterapia desde a época da Grécia e Roma antiga. Suas ações medicamentosas foram definidas como ansiolítico e sedativo, bem como cura para a insônia e ansiedade. Suas raízes ressecadas são utilizadas principalmente por suas ações hipnóticas e sedativas em pacientes com ansiedade quando são administradas por longos períodos, além de uma forma inofensiva e econômica de uso de ervas para o tratamento da insônia moderada (MEHVISH, et al, 2018).

Validado pela ANVISA – Agência Nacional de Saúde, a planta possui propriedades químicas e farmacológicas eficaz no tratamento desses transtornos, podendo evitar problemas toxicológicos pelo excesso do uso de medicamentos controlados e dependências destes mesmos, porém seu uso deve ser policiado com cautela, pois todo medicamento mesmo sendo planta exige uma dosagem correta para seguir, em especial este, por apresentar interações com outros fármacos que potencializam seus efeitos depressivos sob o sistema nervoso central (ROLT, 2018).

Bruni, et al., (2021), relata em seu trabalho que tratamentos com fitoterápicos são centenários, e usados por populares pela sua segurança e eficácia, incluem valeriana, passiflora, erva-cidreira, lavanda e papoula da Califórnia. Demonstrou-se que esses medicamentos fitoterápicos reduzem a latência do sono e aumentam as medidas

subjetivas e objetivas da qualidade do sono. O interesse por medicamentos complementares e alternativos para o tratamento ou prevenção da insônia aumentou recentemente. Portanto o objetivo da revisão deste trabalho é descrever os efeitos farmacológicos do fitoterápico *Valeriana Officinalis L.* no tratamento da ansiedade e no distúrbio do sono através de terapias adicionais e contributivas, avaliando sua eficácia e possíveis reações adversas.

2 METODOLOGIA

O presente artigo é um estudo de revisão bibliográfica, de caráter sistemático, com finalidade integrativa, com a utilização de uma avaliação atenta e sistemática de estudos já publicados acerca da temática de “A utilização de óleos essenciais de *lavandula angustifolia*, *pelargonium graveolens* e *citrus bergamia* no combate à ansiedade”. Os estudos e artigos analisados e filtrados são utilizados para a síntese do tema abordado. As buscas foram realizadas em quatro bases de dados bibliográficos –SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO, PUBMED E LILACS. Cerca de 56 artigos científicos foram baixados, e 39 foram selecionados. Ambos publicados entre 2006 à 2020, encontrado nos idiomas português e inglês traduzidos. Optou-se pela busca de palavras chaves como: Aromaterapia. Óleos essenciais. Ansiedade. Lavanda. Gerânio. Bergamota. Os critérios de exclusão foram monografias, dissertações e teses que divergem quanto ao tema presente no estudo. Observados os fatores de exclusão como enfoques de estudo em assuntos que não era relevante para esta pesquisa, excluindo cerca de 17 artigos dos que foram baixados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ANSIEDADE E DISTÚBIO DO SONO

Os distúrbios de ansiedade e do sono são problemas frequentes na população de modo geral e estabelece motivo frequente de consultas nos cuidados primários, causando grande impacto na qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos. A insônia é um distúrbio generalizado, geralmente crônico, que afeta de 5 a 15% da população em geral e está associado a uma grande redução na qualidade de vida. Geralmente quem tem ansiedade tem insônia e é uma doença que pode estar associada à outra. São problemas comuns na população e causam grande impacto na qualidade de vida e funcionalidade do ser humano (AVIDAN, 2017).

De acordo com o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*), o distúrbio do sono se dá quando a pessoa tem incapacidade de iniciar ou de manter dormindo e é quando o sono não é reparador o suficiente para que a pessoa recupere suas energias (SECCHI, et al., 2012).

Entre os medicamentos prescritos para a insônia, muitas dessas terapias agem por meio da modulação da sinalização GABAérgica, incluindo potentes hipnóticos, como benzodiazepínicos e “drogas Z” que se ligam a vários locais no receptor GABAA (VARGAS, 2018). Embora os receptores GABAB e GABAC tenham papéis distintos no controle de vários estágios do sono, nenhum dos medicamentos atualmente aprovados tem como alvo esses subtipos de receptor; no entanto, pesquisas em andamento podem levar ao desenvolvimento de tais medicamentos no futuro. Em contraste, a maioria dos medicamentos fitoterápicos para insônia e ansiedade oferece um perfil de segurança excepcional, às vezes com dez vezes menos eventos adversos do que com farmacoterapia (SCHULZ, 2006).

Ansiedade é uma combinação complexa de sentimentos, medo, apreensão e preocupação, que pode existir como uma desordem cerebral ou estar associado a outros problemas médicos incluindo transtornos psiquiátricos. Apesar de ser um problema global vivenciado por todo ser humano, imensas vezes ao longo da vida, ainda não possui uma definição exata. Tal distúrbio advém de vários fatores que a desencadeiam, sendo mais perceptível em indivíduos com hipertensão arterial, dores crônicas, dificuldades na respiração, problemas gastrointestinais e urinários, morbidades psiquiátricas e médicas, problemas pessoais e problemas sociais (MADEIRA, 2019).

Nunes e Souza (2011), em seu trabalho de revisão descreve que os fármacos utilizados para tratamento do distúrbio do sono e ansiedades são de controle especial. Estes medicamentos psicotrópicos pertencem à classe dos antipsicóticos benzodiazepínicos, barbitúricos que possuem como mecanismo a inibição seletiva da receptação de serotonina (ISRS) e apesar de serem eficientes podem causar diversos efeitos colaterais além de dependência, deterioração cognitiva e riscos aumentando acidentes e quedas. No entanto, os recursos para o tratamento destas patologias também servem como alternativas às medicinas complementares e estas também aumentam nos últimos anos, com o aparecimento de medicamentos naturais para o tratamento da ansiedade e insônia.

3.2 O PAPEL DA SINALIZAÇÃO GABAÉRGICA NA FISIOLOGIA DO SONO

Os receptores GABAA desempenham um papel importante no tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC), como ansiedade generalizada e transtornos de pânico, epilepsia e distúrbios do sono (MÖHLER, 2012). Eles são os alvos moleculares dos benzodiazepínicos clássicos (por exemplo, diazepam) e ligantes de locais de benzodiazepinaque são seletivos para subtipo, como zolpidem ou zopiclona, barbitúricos, anestésicos e anticonvulsivantes. Ao lado dessas drogas, os receptores GABAA são modulados por produtos múltiplos produtos naturais (SIGEL; STEINMANN, 2012). Como um importante neurotransmissor inibitório, o GABA ajuda a manter o equilíbrio geral da excitação e inibição neuronal no sistema nervoso central e desempenha um dos papéis centrais no desenvolvimento e função do cérebro (GOTTESMANN, 2010).

O receptor GABA são os agentes de muitos tratamentos farmacológicos para a insônia, tais como os benzodiazepínicos. Estes moduladores específicos de subunidade de ácido gama-aminobutírico (GABA) tipo A são receptores que podem ajudar a avaliar o ácido valerênico (VA) que foi recentemente identificado como um modulador beta (2 e 3) específico da subunidade do GABA (A) que são receptores com potencial ansiolítico (KHOM, et al., 2007).

A modulação do receptor GABA-A é um dos quatro principais mecanismos de ação das terapias farmacológicas aprovadas para a insônia. Estudos de vários fitoterápicos usados para insônia destacaram que mudanças na neurotransmissão GABAérgica central podem ser responsáveis pelas propriedades ansiolíticas e sedativas desses remédios. Isso não é surpreendente, já que o ácido gama-aminobutírico (GABA) é reconhecido como um dos principais neurotransmissores responsáveis pela regulação do sono (SHI, et al., 2014).

Conforme descrito na pesquisa realizada por Bruni, et al., (2021) os medicamentos fitoterápicos demonstraram reduzir a latência do sono e aumentar as medidas da qualidade do sono. Em seus componentes moleculares revelou que suas propriedades sedativas e de promoção do sono dependem de interações com vários sistemas de neurotransmissores no cérebro.

3.3 VALERIANA OFFICINALIS L. E O EFEITO NO TRANSTORNO DA ANSIEDADE E SONO.

Valeriana é um fitoterápico tradicional usado para o transtorno do sono. Foi estudado com uma variedade de designs metodológicos, usando várias dosagens e

preparações (GOTTESMANN, 2010). Usado desde os tempos antigos, a *Valeriana officinalis* L. é um fitoterápico pertencente à família *Valerianaceae*, que tem propriedades ansiolíticas e sedativas e seus efeitos farmacológicos ajudam no controle da ansiedade e do distúrbio do sono. Acredita-se que três dos seus produtos químicos sejam os componentes ativos dessa planta, que são os óleos essenciais ácido valerênico e valenol, valepotriatos e alguns alcaloides (BAKHSHAEI, et al., 2017).

A valeriana melhora experiências subjetivas de sono quando tomado todas as noites durante períodos de uma a duas semanas, e parece ser uma escolha hipnótica sedativa segura em pacientes com insônia leve a moderada. A valeriana também é usada em pacientes com ansiedade leve, mas os dados que suportam essa indicação são limitados. Embora o perfil de efeitos adversos e a tolerabilidade desta erva sejam excelentes, faltam estudos de segurança de longo prazo (THOMAS, et al., 2016).

Os extratos da raiz de valeriana são amplamente usados desde há longas data pela população e médicos, pelas suas propriedades sedativas, hipnóticas e ansiolíticas, pelo que se torna premente saber quais os benefícios e riscos do uso desta substância (NUNES; SOUSA, 2011). Embora sua eficácia seja muito debatida, várias terapias à base de ervas para a insônia têm sido usadas há séculos, e muitos produtos, incluindo valeriana (*Valeriana officinalis* L.). Ainda são amplamente usados hoje devido ao seu bom perfil de segurança e suas propriedades ansiolíticas e sedativas (ZHANG, 2019).

Farmacologicamente, os medicamentos fitoterápicos e tradicionais representam misturas complexas de centenas de constituintes, tornando difícil isolar os componentes ativos e determinar seu mecanismo de ação exato (MATA et al., 2019).

Sarris et al., (2011), descreveram em uma pesquisa que, relaxamento, ansiólise, sonolência e sedação são considerados dentro do mesmo espectro; assim, a insônia e a ansiedade podem compartilhar um caminho comum por meio da regulação negativa geral da atividade estimuladora neurológica. Com base na hipótese do espectro, consideramos os medicamentos fitoterápicos são úteis para o tratamento da ansiedade como aplicáveis também para o tratamento da insônia (BAEK; NIERENBERG; KINRYS, 2014).

Os efeitos da valeriana no SNC são bem documentados e atribuídos a muitos de seus compostos ativos: valepotriatos, baldrinais, ácido valerênico, valerenal e valeranona, e outros constituintes dos óleos essenciais (CARVALHO, 2016) (BAKHSHAEI, et al., 2017).

Os benzodiazepínicos são os fármacos mais utilizados nesse tipo de situação, porém apresentam efeitos indesejáveis. A literatura descreve que a *Valeriana officinalis*

é eficaz contra ansiedade, angústia, leves desequilíbrios do sistema nervoso e não tem contraindicações. Diferentemente dos benzodiazepínicos, é basicamente isenta de efeitos colaterais quando utilizadas nas doses recomendadas. É interessante que pesquisadores da odontologia busquem maiores informações sobre o mecanismo de ação desta substância por meio de ensaios clínicos (BAEK; NIERENBERG; KINRYS, 2014).

A disponibilidade de medicamentos fitoterápicos de venda livre aumentou o uso de produtos naturais para o auto tratamento. O fitoterápico Valeriana tem sido usado para tratar com eficácia o transtorno de ansiedade generalizada e a insônia. Estudos sugerem que o ácido valerênico pode aumentar a modulação do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. Os benzodiazepínicos têm um mecanismo de ação semelhante e foram associados a um risco aumentado de hospitalizações devido a acidentes de trânsito. Apesar do risco de sonolência, a segurança de dirigir sob a influência de valeriana permanece desconhecida (THOMAS, et al., 2016).

Por ser um medicamento de fácil acesso e mais econômico, a Valeriana tem ganhado espaço no mercado ao longo dos anos. Sua eficácia tem sido comprovada por diversos estudos, porém ainda há muito a se descobrir sobre o fitoterápico desde suas ações farmacológicas até suas interações medicamentosas, pois mesmo sendo planta possui ação sob o SNC e pode potencializar outros fármacos. A Valeriana é um fitoterápico que tem seus efeitos farmacológicos com maior eficácia de acordo com seu uso prolongado, podendo ser administrado até 600 mg em doses diárias divididas em 4 vezes por dia (CARVALHO, 2016).

No estudo meta-análise realizado por Fernandez-San-Martin et al., (2010), ele descreve que a valeriana demonstrou ter um benefício estatisticamente significativo na qualidade do sono, mas a melhora na qualidade do sono foi avaliada simplesmente por meio de uma questão dicotômica, e havia evidência de viés de publicação nesta medida resumida. As diferenças médias na latência e qualidade do sono entre os grupos de tratamento com valeriana e placebo foram mínimas (latência do sono 0,70 min, intervalo de confiança de 95% (IC), 3,44–4,83; qualidade do sono –0,02, IC 95%, –0,35–0,31).

Taavoni et al., (2011) no estudo produzidos os autores concluíram que a valeriana seria eficaz para melhorar as experiências subjetivas de insônia. Além disso, a valeriana foi recentemente administrada a pacientes médicos com problemas leves de sono, como mulheres na menopausa.

4 MECANISMO DE AÇÃO VALERIANA NA ANSIEDADE E SONO

Dentre os principais aspectos farmacológicos mostrados nas pesquisas evidenciaram que a modulação GABAA está associado a produtos derivados da raiz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.), que é amplamente usada para reduzir a latência do início do sono e aumentar a qualidade do sono (GUADAGNA, et al., 2020). As propriedades medicinais deste fitoterápicos são encontradas nas preparações da raiz de Valeriana (*officinalis*). Os efeitos ansiolíticos são atribuídos aos metabólitos ácido valerênico sesquiterpenóide ansiolítico e seus precursores biossintéticos valerenal e valerenadieno, bem como ao sesquiterpenóide anti-inflamatório β -cariofileno (RICIGLIANO, et al., 2015). As evidências atuais mostram que os medicamentos fitoterápicos podem ser benéficos para o tratamento de várias doenças. Portanto os efeitos responsáveis pela sedação da valeriana descritos como sedativo-hipnóticos incluem a interação com receptores do GABA e efeitos depressores do SNC semelhantes aos barbituratos. Portanto os efeitos responsáveis pela sedação da valeriana descritos como sedativo-hipnóticos incluem a interação com receptores do GABA e efeitos depressores do SNC semelhantes aos barbituratos.

Sua principal função é reduzir o tempo de indução do sono sendo que os ácidos valerênicos parecem reduzir a degradação do ácido gama-aminobutírico (Gaba). Desta forma, a concentração deste ácido aumenta na fenda sináptica, Causa sedação. SIGEL; STEINMANN, (2012) em um estudo realizado sobre os mecanismos mostraram como resultados que a maioria das pesquisas sobre o medicamento sedativo atualmente se deu por meio do sistema serotoninérgico e GABAérgico.

Patocka; Jakl, (2010), descrevem que o extrato da raiz de valeriana contém mais de 150 constituintes químicos, incluindo alcaloides, terpenos, ácidos orgânicos. Os autores sugerem que ácido gaba aminobutirico (GABA) pode estar presente nos extratos de valeriana, embora sua biodisponibilidade seja questionável. Estudos em cultura de tecidos de modelos animais sugerem que os componentes do extrato de valeriana *officinalis* L. possuem atividade no receptor GABAA quando a valeriana é usada em dose dependente do metabólito 6-metil-apigenina é um potente modulador positivo do GABAA, possivelmente ligando-se ao local do benzodiazepino na interface e subunidades, enquanto o ácido valerênico e o valerenol mostraram interagir com a subunidade do receptor (KHOM, et al., 2007).

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados relatados nas literaturas revisadas os fitoterápicos ocupam um maior espaço no mercado, em virtude do desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos estarem se tornando cada vez mais difícil e oneroso. Os fitoterápicos têm se tornado boas alternativas para tratamento que envolve o SNC, pois possuem menos efeitos adversos e não causam dependências químicas, sendo uma excelente escolha para uso em pacientes com transtornos de insônia e ansiedade.

Analisando todas as propriedades relatadas por diversos autores na literatura, chegamos à conclusão que a *Valeriana officinalis* pode ser uma alternativa que daria mais conforto para o paciente com transtorno do sono e ansiedade em relação aos benzodiazepínicos. Isto posto porque os medicamentos fitoterápicos com poucos efeitos colaterais podem ser uma opção atraente para pacientes com estas patologias. Os medicamentos fitoterápicos devem ser considerados apenas em casos leves ou após a tentativa dos tratamentos convencionais.

REFERÊNCIAS

AVIDAN AY, NEUBAUER DN. Chronic Insomnia Disorder. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Aug;23(4), *Sleep Neurology*:1064-1092. doi: 10.1212/01.CON.0000522244.13784.bf. PMID: 28777177. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777177/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

BAEK JH, NIERENBERG AA, KINRYS G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Aug;48(8):705-15. doi: 10.1177/0004867414539198. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947278.

BAKSHSHAEI, Sara. **Phyto – Pharmacological Effect Of Nine Medicinal Plants As A Traditional Treatment Of Depression**. Junho de 2017. ISSN: 0976-3104. Bakhshaei 2017 | IIOABJ | Vol. 8 | Suppl 2 | 76-81. Disponível em: <https://www.iioab.org/IIOABJ_8.S2_76-81.pdf>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

BRUNI O, Ferini-Strambi L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients*. 2021 Feb 6;13(2):530. doi: 10.3390/nu13020530. PMID: 33561990; PMCID: PMC7914492. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561990/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

CARVALHO, Cláudia Sofia Cardoso de. **Fitoterapia na Gravidez: Segurança e Eficácia de Produtos a Base de Plantas no Alívio de Sintomas e Desconfortos Associados a Gravidez**. Setembro de 2016. Universidade de Coimbra. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/47852/1/M_Claudia%20Carvalho.pdf>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2010 Jun;11(6):505-11. doi: 10.1016/j.sleep.2009.12.009. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20347389. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347389/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

GUADAGNA S, Barattini DF, Rosu S, Ferini-Strambi L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Apr 21;2020:3792390. doi: 10.1155/2020/3792390. PMID: 32382286; PMCID: PMC7191368.

Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, Hering S. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*. 2007 Jul;53(1):178-87. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.018. Epub 2007 May 13. PMID: 17585957. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17585957/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

GOTTESMANN C. (2010) Function of GABA_B and ρ -Containing GABA_A Receptors (GABA_C Receptors) in the Regulation of Basic and Higher Integrated Sleep-Waking Processes. In: Monti J., Pandi-Perumal S., Möhler H. (eds) *GABA and Sleep*. Springer, Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-0346-0226-6_7 Disponível em: <

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0346-0226-6_7. Acessado em Abril de 2021.

MATA R, Figueroa M, Navarrete A, Rivero-Cruz I. Chemistry and Biology of Selected Mexican Medicinal Plants. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2019;108:1-142. doi: 10.1007/978-3-030-01099-7_1. PMID: 30924013.

MADEIRA, Gabriela Alves. **Plantas Medicinais no Tratamento da Ansiedade**. Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina 2019. Disponível em: <http://repositorio.pgskroton.com/bitstream/123456789/28932/1/GABRIELA_ALVES_MADEIRA.pdf>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

MEHVISH, Sadia; BARKAT, Muhammad Qasim. **Phytochemical and Antioxidant Screening Of Amomum Subulatum, Elettariacardamomum, Emblica officinalis, Rosa Damascene, Santalum Album and Valeriana officinalis and its Effects on the Stomach, Liver and Heart**. *Matrix Science Medica (MSM)* 2(2) (2018) 28-33 . DOI : <http://doi.org/10.26480/msm.02.2018.28.33>. Disponível em: <<https://matrixscmedica.com/archives/2msm2018/2msm2018-28-33.pdf>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):42-53. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889518. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889518/>>. Acessado em 7 de Abril de 2021.

NALOTO, Daniele Cristina Comino et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2016, vol.21, n.4, pp.1267-1276. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000401267&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1678-4561. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>.

NEUBAUER DN. Chronic insomnia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 Feb;19(1 Sleep Disorders):50-66. doi: 10.1212/01.CON.0000427213.00092.c1. PMID: 23385694.

NUNES, Ana; SOUSA, Marlene. **Utilização da Valeriana nas Perturbações de Ansiedade e do Sono. Qual a melhor evidencia?** *Acta Med Port* 2011; 24: 961-966. Disponível em: <<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/1572/1156>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

PATOCKA, Jirí; JAKL, Jirí. **Biomedically Relevant Chemical Constituents Of Valeriana officinalis**. *J Appl Biomed* 8:11–18, 2010. DOI 10.2478/v10136-009-0002-z. ISSN 1214-0287. Disponível: <https://www.researchgate.net/publication/274411047_Biomedically_relevant_chemical_constituents_of_Valeriana_officinalis>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

ROLT, Gisele Fleck da Silva da. **Avaliação do Conhecimento Popular em Relação ao Uso da Planta Valeriana Officinalis na Cidade de Sombrio, Região Sul de Santa Catarina, Observando Seus Aspectos Terapêuticos e Interações Medicamentosas**.

2018. Disponível em: <<https://uab.ufsc.br/biologia/files/2014/05/Gisele-Fleck-da-Silva-da-Rolt-13401069.pdf>>. Acessado em 7 de Abril de 2021.

SAVAGE KM, STOUGH CK, BYRNE GJ, SCHOLEY A, BOUSMAN C, MURPHY J, MACDONALD P, SUO C, HUGHES M, THOMAS S, TESCHKE R, XING C, SARRIS J. Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Nov 2;16:493. doi: 10.1186/s13063-015-0986-5. PMID: 26527536; PMCID: PMC4630875.

SCHULZ, V. *Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants Phytomedicine Volume 13, Issue 3, 13 February 2006, Pages 199-204 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711305002187?via%3Dihub>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.*

SARRIS J, LAKE J AND HOENDERS R (2011a) Bipolar disorder and complementary medicine: Current evidence, safety issues, and clinical considerations. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 17: 881–890.

SECCHI, Paula; VIRTUOSO, Suzane. **O Efeito da Valeriana no Tratamento da Insônia.** *Visão Acadêmica, Curitiba, v.13, n.1, Jan. - Mar./2012 - ISSN 1518-5192.* Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/30025>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

SIGEL E, STEINMANN ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2012 Nov 23;287(48):40224-31. doi: 10.1074/jbc.R112.386664. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038269; PMCID: PMC3504738.

Shi Y, Dong JW, Zhao JH, Tang LN, Zhang JJ. Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2014 May;12(3):289-302. doi: 10.2174/1570159X11666131227001243. PMID: 24851093; PMCID: PMC4023459. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851093/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

RICIGLIANO V, Chitaman J, Tong J, Adamatzky A, Howarth DG. Plant hairy root cultures as plasmodium modulators of the slime mold emergent computing substrate *Physarum polycephalum*. *Front Microbiol*. 2015 Jul 16;6:720. doi: 10.3389/fmicb.2015.00720. PMID: 26236301; PMCID: PMC4504241.

Copy

Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, et al. (2011) Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: A randomized placebo controlled clinical trial. *Menopause* 18: 951–955.

THOMAS K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Lopes I, Chuang HM, Bohnert K. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. *Accid Anal Prev*. 2016 Jul;92:240-4. doi: 10.1016/j.aap.2016.01.019. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27110643. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110643/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

VARGAS RA (2018) The GABAergic System: An Overview of Physiology, Physiopathology and Therapeutics. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother* 3: 142. doi: <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2018/142>. Disponível em: <<https://www.graphyonline.com/archives/IJCPP/2018/IJCPP-142/>>. Acessado em 6 de Abril de 2021.

ZHANG H, Liu P, Wu X, Zhang Y, Cong D. Effectiveness of Chinese herbal medicine for patients with primary insomnia: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(24):e15967. doi: 10.1097/MD.00000000000015967. PMID: 31192935; PMCID: PMC6587651.