

Valeriana officinalis L., NO TRATAMENTO DA INSÔNIA E ANSIEDADE

Valeriana officinalis L., IN THE TREATMENT OF ANXIETY AND INSOMNIA

RANULFO JOSÉ LINDOLFO VIDAL^{1*}, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO²

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGA; 2. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, docente dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina da Faculdade INGA.

* Rua Pitanga, 290, Centro, Ivaiporã, Paraná, Brasil. CEP: 86870-000. ranulfovidal@hotmail.com

Recebido em 24/09/2014. Aceito para publicação em 03/10/2014

RESUMO

O presente trabalho objetiva externar através de revisões de literatura analisar a efetividade de *Valeriana officinalis* L., no tratamento de ansiedade e insônia como alternativa ao tratamento convencional com medicamentos controlados. A espécie vegetal contém, principalmente, valepotriatos, sesquiterpenos e lignanas. Seus mecanismos de ação incluem: atuar na formação reticular por meio de um efeito estabilizante sobre os centros vegetativos e emocionais, restaurando o equilíbrio autônomo-fisiológico; inibir a GABA transaminase no SNC; atuar como agonista parcial de receptores de adenosina. A *Valeriana* é uma das plantas medicinais mais popularmente utilizadas na insônia, possui segurança relativamente alta, apresenta menos efeitos colaterais, não causa dependência e é bastante acessível à população. Entretanto, não há um consenso científico comum quanto aos exatos princípios ativos da *Valeriana*, assim, sua efetividade pode resultar da ação de um único composto e, de forma mais provável, da interação entre compostos múltiplos (fitocomplexos). Todavia, ela representa um futuro promissor como alternativa no tratamento da insônia e ansiedade.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterápico, valeriana, insônia, ansiedade.

ABSTRACT

This paper aims to express, through literature reviews, analyzing the effectiveness of *Valeriana officinalis* L. in the treatment of anxiety and insomnia as an alternative to conventional treatment with prescription drugs. The plant species contains mainly valepotriates lignans and sesquiterpenes. Their mechanisms of action include acting in the reticular formation through a stabilizing effect on the vegetative and emotional centers, self-restoring physiological balance; inhibit GABA transaminase in the CNS; act as a partial agonist of adenosine receptors. *Valeriana* is a medicinal plant popularly used in insomnia, has relatively high security, has fewer side effects, is not addictive and is very accessible to the population. However, there is no common scientific consensus on the exact active principles of *Valeriana*, so its effectiveness can result from the action of a single compound and, most likely on the interaction between multiple compounds (fitocomplexos). However, it represents a promising future as an alternative in the treatment of insomnia and anxiety.

KEYWORDS: Phytotherapeutic, valeriana, insomnia, anxiety.

1. INTRODUÇÃO

Problemas com ansiedade, insônia e outras mazelas acometem muitas pessoas devido a diversos fatores, desde predisposições genéticas, fatores ambientais, a vida urbana cada vez mais estressante e conturbada dos dias de hoje. Essa pode ser uma explicação ao uso intenso de medicamentos psicotrópicos, que são prescritos como tratamento para estes males¹.

Os sintomas dos distúrbios de ansiedade são amplos, onde os mais característicos são insônia, dificuldade em iniciar o sono, fadiga, dores no peito, vômitos, espasmos e tremores, arrepios, mãos úmidas, dentre outros. Conforme Castillo *et al.*², ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho.

A palavra ansiedade provém do grego, que significa “estrangular, sufocar, oprimir”³. Houaiss⁴, define a ansiedade como um “estado afetivo penoso, caracterizado pela expectativa de algum perigo que se revele indeterminado e impreciso, e diante do qual o indivíduo se julga indefeso”. Ou então, simplesmente como definem Novaes *et al.*⁵ a ansiedade pode ser compreendida como uma resposta do ser humano ao desconhecido. Para Coelho e Tourinho⁶, as elaborações revisadas sugerem, que a ansiedade, como problema clínico, pode guardar relação com repertórios de autocontrole. A ansiedade e o medo para Castillo *et al.*², passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma numa faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada Castillo *et al.*²

Enfermidades ou sintomas relacionados com insônia e ansiedade, dentre muitos outros fatores desencadeantes,

podem ter seu aparecimento favorecido pelo modo de vida atual, e a grande pressão que esta exerce nas pessoas. Na sociedade atualmente, devido ao estilo de vida da população, a correria, o trânsito, a cobrança de resultado no trabalho, as múltiplas tarefas, a concorrência faz com que toda a população esteja exposta a esse distúrbio.

É o distúrbio do sono que mais acomete a população e tem sido associado com a diminuição no desempenho do trabalho, o aumento na incidência de acidentes de carro, e maior propensão às doenças¹.

Segundo Secchi e Virtuoso¹ a insônia é um distúrbio do sono que consiste na incapacidade de iniciar ou manter o sono, ou ter uma duração e qualidade adequada para restaurar a energia e o estado de vigília normal. Isso faz com que o indivíduo acometido diminua seu rendimento, e fique mais propício a enfermidades.

Cerca de 30% da população mundial sofre de insônia, sendo mais frequente em pacientes idosos com ou sem patologia crônica, mas apenas 10% recebem tratamento adequado¹.

Bastien *et al*⁷, demonstraram que a família, trabalho ou escola e eventos de saúde são os mais comuns fatores desencadeantes de insônia. Devido à rotina diária e apresentação de rendimentos, elevando o índice de estresse.

O tratamento para a ansiedade inclui a psicoterapia, realização de atividades físicas, e tratamento medicamentoso, classicamente representados pelos ansiolíticos e antidepressivos¹.

Entre os medicamentos utilizados para o tratamento da ansiedade e insônia, encontram-se os benzodiazepínicos, que são os mais prescritos para este fim, como por exemplo, alprazolam, diazepam, clonazepam, flurazepam, lorazepam, dentre outros. Porém, de uma maneira geral, seu uso prolongado produz efeitos adversos como dependência, sedação diurna (ressaca), má qualidade do sono, o que induz a busca por tratamentos alternativos seguros entre eles os produtos fitoterápicos⁸.

Alguns antidepressivos também são recomendados para certas formas de ansiedade e/ou insônia. Dentre alguns exemplos, estão a sertralina, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, bupropiona, dentre outros, que também causam uma série de efeitos colaterais, que será mostrado mais adiante.

O medicamento fitoterápico é obtido exclusivamente de espécies vegetais, não pertencendo a essa classe, portanto, aqueles que possuem em sua composição substâncias ativas isoladas, mesmo sendo originários de plantas, produzidos sinteticamente ou associados com extratos vegetais¹.

No Brasil, todos os fitoterápicos são regulamentados como medicamentos convencionais e, por conseguinte são submetidos aos mesmos testes de qualidade, segurança, eficácia e toxicidade solicitados pela ANVISA para todos os medicamentos¹.

Um dos vegetais mais empregados no Brasil para tratamento da ansiedade (tabela 1) é a *Valeriana officinalis* L., conhecida popularmente como Valeriana. Suas raízes compreendem órgãos subterrâneos como o rizoma, as raízes e os estolhos⁹, e são empregadas para produção de medicamentos fitoterápicos.

Seus constituintes químicos são: o óleo essencial, que abrange monoterpenos, sesquiterpenos, ácidos carboxílicos, valpotriatos, aminoácidos, alcaloides, flavonoides, dentre outros⁹. Com base na informação disponível dos estudos científicos, o efeito farmacodinâmico da valeriana ajuda a promover e restaurar o sono natural após pelo menos 2-4 semanas de uso.

Assim, o objetivo deste trabalho foi compilar dados sobre a efetividade da Valeriana no tratamento da insônia e ansiedade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para realização deste trabalho, foi empregado o método de Revisão Literária, onde foram realizadas pesquisas sobre a efetividade da Valeriana officinalis L., como alternativa no tratamento de insônia e ansiedade, compreendendo uma revisão literária de dezenas de artigos científicos, presentes no Google Acadêmico, Google Sciello; bem como pesquisas em livros que abrangem fitoterápicos, toxicologia, botânica, envolvendo diversos temas desde a composição química, a efetividade até a racionalidade no uso de fitoterápicos. Foram realizadas também pesquisas no bulário oficial da ANVISA, onde foram coletadas informações importantes sobre fármacos psicotrópicos, com objetivo de compilar dados sobre a efetividade da Valeriana officinalis L., no tratamento de insônia e ansiedade.

3. DESENVOLVIMENTO

Valeriana officinalis L.

A Valeriana é uma planta perene nativa da Europa e da Ásia, e naturalizada na América do Norte. O gênero Valeriana, pertencente à família Valerianaceae, ordem Dipsacales, inclui mais de 250 espécies¹². A espécie de Valeriana mais comumente utilizada na terapêutica é a *Valeriana officinalis*, apesar de *V. edulis* (Valeriana mexicana) e *V. wallichii* (Valeriana indiana) também serem utilizadas¹³.

A composição química da Valeriana varia de acordo com a subespécie, variedade, idade da planta, condições de crescimento, idade e tipo do extrato¹⁴. A raiz de Valeriana contém muitos componentes, entre eles estão os monoterpenos bicíclicos (valpotriatos – valtrato e dihidrovaltrato), óleos voláteis (valeranona, valerenal e ácidos valerênicos), sesquiterpenos, lignanas e alcalóides. Também estão presentes aminoácidos livres, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), tirosina, arginina e

glutamina¹⁵. Os valpatriatos estão presentes somente na planta fresca.

Tabela 1. Plantas medicinais, mais conhecidas e utilizadas no tratamento de ansiedade e insônia.

NOME POPULAR	NOME CIENTÍFICO	REFERÊNCIA
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4ª ed. São Paulo: Manole; 2002 ¹⁰
Maracujá	<i>Passiflora edulis</i>	Brasil. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Brasília; 2006 ¹¹ .
Capim santo Capim limão Capim de cheiro	<i>Cimnopogon citratus</i>	Brasil. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Brasília; 2006 ¹¹ .
Funcho, erva doce	<i>Foeniculum vulgare</i>	Brasil. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Brasília; 2006 ¹¹ .
Erva cidreira	<i>Melissa officinalis</i>	Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4ª ed. São Paulo: Manole; 2002 ¹⁰ .
Kava kava	<i>Piper methysticum</i>	Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4ª ed. São Paulo: Manole; 2002 ¹⁰ .

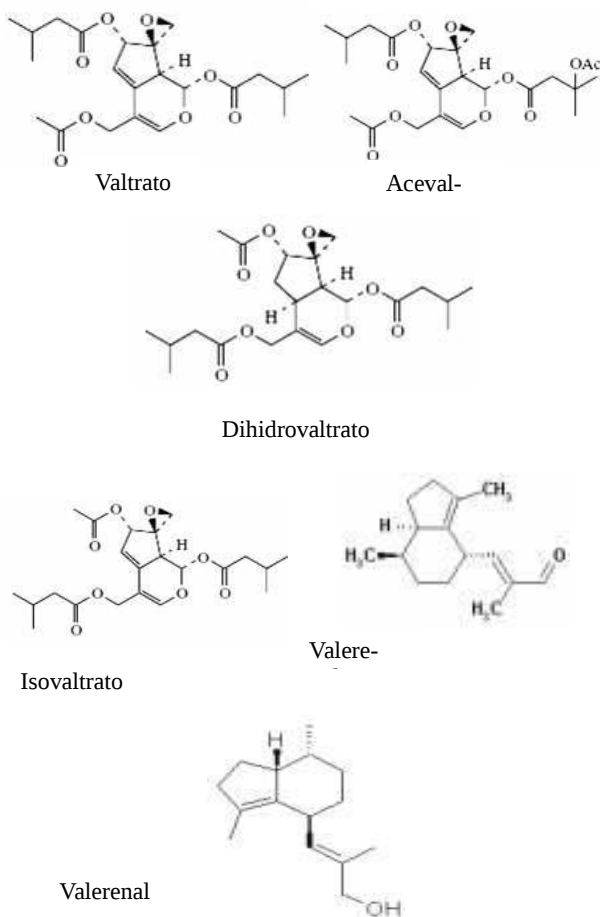


Figura 1. Estrutura química dos principais constituintes da Valeriana com interesse farmacológico⁹.

Podem eventualmente existir em pequenas quantidades se a secagem for realizada em uma temperatura inferior a 40°C, uma vez que são altamente instáveis e decompõem-se facilmente pelo calor, umidade ou variações de PH, originando outros compostos¹. Além disso, são insolúveis em água, existindo apenas em preparações não aquosas. A decomposição dos valpatriatos produz pequenas quantidades do ácido isovalérico, que é responsável pelo odor característico desagradável da planta¹.

Tabela 2. Medicamentos benzodiazepínicos mais utilizados para ansiedade e/ou insônia e seus respectivos efeitos colaterais¹⁶.

Princípio Ativo	Efeitos adversos mais comumente observados
Alprazolam	Tontura, vertigem, sedação, sonolência, nervosismo, ansiedade, cefaleia, depressão, taquicardia, confusão, falta de coordenação, insônia, náuseas, diarreia, comprometimento de memória, etc.
Diazepam	Sonolência, cansaço, relaxamento muscular, confusão mental, depressão, cefaleia, depressão circulatória, efeitos paradoxais, dentre outros.
Flurazepam	Sonolência, vertigem, cefaleia, fraqueza muscular, ataxia, fraqueza muscular, distúrbios gastrointestinais, alterações da libido, confusão mental, efeitos paradoxais, etc.
Lorazepam	Sedação, fadiga, sonolência, depressão, fraqueza muscular, tontura, confusão, pressão arterial baixa, etc.
Clonazepam	Sonolência, náuseas, vômito, depressão, fraqueza geral, cefaleia, lentidão de reações, confusão mental, etc.

Grande parte dos medicamentos ansiolíticos, hipnóticos (Tabela 2) e antidepressivos (Tabela 3) podem causar dependência química. Conforme Schulz *et al.* (2002), o tratamento farmacológico atual de nervosismo e insônia é confiado principalmente às benzodiazepinas e tem um certo número de riscos sérios, como ressaca de sedação, respostas prejudicadas, insônia de retrocessos, depressão respiratória e dependência da droga.

Cerca Tabela 3. Medicamentos antidepressivos largamente prescritos por médicos para tratar ansiedade e a insônia¹⁶.

Princípio ativo	Efeitos adversos mais comumente observados
Fluoxetina	Diarreia, náusea, cefaleia, insônia, palpitações, diminuição do apetite, calafrios
Paroxetina	Náusea, disfunção sexual, insônia, sudorese, diarreia, visão turva, vertigem, sonolência
Sertralina	Boca seca, sudorese, tremor, diarreia, náusea, sonolência, tontura, cefaleia, insônia
Venlafaxina	Cefaleia, astenia, sudorese, náuseas, constipação, hipertensão, vômitos, sonolência, nervosismo, ansiedade, tremor
Buspirona	Tontura, cefaleia, nervosismo, delírio, náusea, excitação, sudorese

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais prescritas e utilizadas em todo o mundo. Eles funcionam como, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, ansiolíticos e hipnóticos. São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e possuem boa lipossolubilidade para atra-

vessarem a barreira hematoencefálica¹⁷.

Os benzodiazepínicos são drogas de ação direta do SNC. Conforme Coelho *et al.*¹⁸, o principal mecanismo de ação dessas substâncias se caracteriza pela ligação em receptores localizados no complexo GABA. A dependência de alguns benzodiazepínicos, podem desenvolver em dias ou semanas. Num estudo recente lorazepam ofereceu maior resistência à retirada relativamente gradual (15 dias), em doses terapêuticas, equivalente a 10 mg de diazepam, com maior pontuação de sintomas¹⁹.

De acordo com Carlini²⁰, os benzodiazepínicos atuam no sistema de neurotransmissão gabaérgico, estimulando a ação do GABA produzindo um efeito depressor. A ação dessas substâncias em sítios de ligação localizados no complexo GABA, promovem a abertura do canal de cloreto com consequente influxo do ânion para dentro do neurônio e produzindo consequente hiperpolarização da célula.

O uso crônico de benzodiazepínicos leva ao efeito rebote e possui risco de dependência, principalmente em mulheres com mais de 45 anos e em idoso. A retirada do medicamento deve ser gradual, pois os sintomas percebidos podem ser vários, como aumento da insônia, aumento da frequência cardíaca, tremor diarreia e outros. O uso em idosos deve ainda mais racionalizado, uma vez que há relatos no aumento do índice de mortalidade com o uso crônico além de que diferentes benzodiazepínicos em doses terapêuticas mostram que o uso prolongado (maior do que 6 meses) leva a perda de eficácia (tolerância) no tratamento da insônia¹⁹. Pacientes que fazem uso crônico dessas drogas, geralmente desenvolvem primeiramente tolerância do tipo funcional, envolvendo alterações na neurotransmissão Gabaérgica e também alterações na sensibilidade e número de receptores benzodiazepínicos. O uso crônico também pode levar à dependência que se manifesta pelos sintomas de abstinência, como ansiedade (maior do que na condição pré-existente), vômitos, convulsões, diarreia, insônia, etc¹⁷. Dessa problemática, surge como alternativa farmacoterapêutica medicamentos ansiolíticos fitoterápicos, possibilitando uma estratégia viável e segura de tratamento. Entretanto, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos deve ser realizado com os devidos cuidados, entre eles, considerar um correto diagnóstico, analisar doses corretas e possíveis interações medicamentosas e alimentares. Assim, vem à tona o pré-conceito errôneo que as pessoas têm de que tudo que é natural tem pouca eficácia e nenhum efeito colateral¹.

A espécie vegetal valeriana usada na Alemanha (*Valeriana officinalis*) é uma dentre aproximadamente 250 espécies que ocorre em todo mundo. Nativa da Europa e das zonas temperadas da Ásia. Somente a raiz da valeriana europeia é usada como uma droga oficial. A planta cortada e seca é usada em preparações de chás. Os produtos farmacêuticos são produzidos de extratos aquosos

ou hidroalcoólicos¹⁰.

A raiz seca da valeriana contém em média 0,5 a 2% de óleo volátil. Aproximadamente 20 estudos originais sobre a farmacologia experimental de preparações de raiz e substâncias produzidas a partir dela. Análises desses estudos podem ser encontrados em Santos *et al.*²¹ Estudos experimentais com ácido valerênico mostrou que este diminuiu a taxa de degradação do ácido gama-aminobutírico (GABA). Estudos mais recentes¹⁰ mostraram um aumento na concentração de GABA nas fendas simpáticas após a administração de valeriana. Esses autores usaram um extrato de valeriana em vez de ácido valerênico isolado. O GABA considerado um neurotransmissor importante, que tem um papel chave no estresse e na ansiedade. O início tardio de ação distingue claramente a valeriana dos hipnóticos sintéticos¹⁰.

A valeriana caracteriza-se por ter um dos maiores mecanismos de sinergismo no reino vegetal²², ou seja, alguns ativos que agem de forma coordenada em prol da ação farmacológica (tabela 4).

Tabela 4. Mecanismo sinérgico de ativos encontrados em Valeriana

Princípio ativo	Ação fisiológica
<i>Valepotriatos:</i> Diidrovaltrato (80%), valtrato (15%) e acevaltrato (5%) ²³	Atuam na formação reticular por meio de um efeito estabilizante sobre os centros vegetativos e emocionais, restaurando o equilíbrio autônomo-fisiológico ²⁴ .
<i>Sesquiterpenos:</i> Ácidos valerênicos e seus derivados: valerenal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico.	Inibem a enzima que metaboliza o GABA (GABA transaminase), aumentando os níveis deste mediador no sistema nervoso central ²⁵ .
<i>Lignanas:</i> Berchemol-4'-O-β-D-glicosídeo	Agonista parcial dos receptores de adenosina, sub-tipo A1 ²⁶

Apesar dos séculos de experiência com preparação de raiz de valeriana, não há evidência de que a droga cause dependência. Como a raiz de valeriana age gradualmente e não é útil para o tratamento agudo de insônia, o aconselhamento adequado e terapêuticas físicas são necessárias durante as semanas iniciais para garantir o cumprimento do tratamento, especialmente em pacientes acostumados a usar benzodiazepínicos ou outras drogas sintéticas¹⁰.

Para Nunes e Sousa²⁷, existem dados insuficientes para recomendar a utilização da valeriana para o tratamento das perturbações de ansiedade, pois a evidência da eficácia está limitada pelos resultados contraditórios dos estudos analisados e pelos seus problemas metodológicos, apesar de mostrar algum efeito na insônia ligeira a moderada. Alexandre *et al.*²⁸ colocam que amostras de valeriana apresentam resultados promissores como uma alternativa terapêutica nos distúrbios do sono, porém, também acreditam que a metodologia dos ensaios não é a mais eficaz para comprovar sua ação, alegando que devido aos problemas metodológicos dos ensaios indi-

viduais e os resultados conflitantes, as evidências de eficácia disponíveis são consideradas fracas para justificar o uso da valeriana no tratamento dos distúrbios do sono, indicando a necessidade da realização de novos ensaios clínicos²⁸. Poyares *et al.* (2005) afirmam que os efeitos colaterais da valeriana são dificilmente perceptíveis e não apresentam cardiotoxicidade, porém ela apresenta potenciais interações com fármacos que também atuam no sistema nervoso central, pois podem ocorrer efeitos aditivos, sinérgicos e/ou antagônicos e, assim, causar potencialização ou redução dos efeitos sedativos destes fármacos²⁸.

A história do uso popular desta planta representa uma forma de comprovação da baixa toxicidade, da segurança e da eficácia desta droga vegetal, o que não dispensa a comprovação científica destas características.

Os resultados comportamentais mostraram um efeito ansiolítico e hipnótico da *Valeriana officinalis*. Faustino *et al.*²⁹, comparou o extrato de *Valeriana officinalis* (81mg de valepotriatos como ingredientes ativos) com o placebo e com o diazepam (6,5mg) em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os tratamentos foram administrados por quatro semanas. Segundo Faustino *et al.*²⁹, o extrato foi padronizado, sendo utilizados os compostos diidrovaltrato, valtrato e acevaltrato como marcadores fitoquímicos, na proporção mínima de 80, 15 e 5%, respectivamente. Não foi observada diferença significativa entre os três grupos, sendo que ao final do tratamento todos os grupos apresentaram redução significativa da ansiedade em relação ao basal³¹, observou-se que a mesma tem sim uma ação depressora do SNC. Para que esta possa se apresentar como uma alternativa consagrada de tratamento como ansiolítico e hipnótico, precisa de outras metodologias de ensaio a fim de melhor elucidar seu mecanismo de ação e sua eficácia³⁰.

4. CONCLUSÃO

Apesar do clássico uso popular, os efeitos da Valeriana ainda não estão bem definidos. É necessário, estudo mais elaborado sobre o assunto. A metodologia utilizada nos ensaios não era muito potente e o tamanho das amostras em alguns estudos segundo os autores, era pequeno, com poucos participantes. Entretanto, seu uso é bem aceito quando associado com mudança no estilo de vida e se usado regularmente. Alexandre *et al.*²⁶ colocam que amostras de valeriana apresentam resultados promissores como uma alternativa terapêutica nos distúrbios do sono, mas discute a necessidade da realização de novos ensaios clínicos.

Esse trabalho foi realizado no intuito de valorizar o uso racional e controlado de medicamentos à base de produtos naturais que atuam no SNC e também para mostrar a importância do uso de metodologias científicas

padronizadas para avaliação de efeitos farmacológicos.

REFERÊNCIAS

- [01] Secchi P, Virtuoso S. O efeito da valeriana no tratamento da insônia. *Visão Acadêmica* 2012; 13(1).
- [02] Castillo ARGL, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(Supl 2):20-23.
- [03] Graeff FG, Guimarães FS. Fundamentos da psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu; 1999; 246.
- [04] Houaiss A. Dicionário Houaiss da língua portuguesa. São Paulo: Objetiva; 2001.
- [05] Novaes MAFP, Romano BW, Lage, SG. Internação em UTI: variáveis que interferem na resposta emocional. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67(2):99-102.
- [06] Coêlho NL, Tourinho, EZO. Conceito de ansiedade na análise do comportamento. *Psychology: Reflection and criticism* 2008; 21(2):171-8.
- [07] Bastien CH, Vallières A, Morin, CM. Precipitating factors of insomnia. *Behavioral Sleep Medicine* 2004; 2(1):50-62.
- [08] 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 Medicine* 2010 June; 11(6):505-11.
- [09] Gonçalves, S; Martins, AP. Valeriana *Officinalis*. 2005 [acesso 16 ago. 2014] *Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 2005; (3)2:209-22. Disponível em: http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/451/cbf3_06.pdf?sequence=1.
- [10] Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4ª ed. São Paulo: Manole; 2002.
- [11] Joly AB. Botânica: introdução à taxonomia vegetal. São Paulo: Nacional; 2005.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Brasília; 2006.
- [13] National Institutes of Health: office of dietary supplements. Dietary supplement fact sheet: Valerian. Bethesda; 2008.
- [14] World Health Organization. Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva; 1999.
- [15] Hadley S, Petry JJ. Valerian. *American Family Physician* 2003; 67(8):1755-58.
- [16] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Medicamentos. [acesso 9 set. 2014] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>.
- [17] Oga S. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; 2003.
- [18] Coelho FMS, Elias RM, Poyares D, Pradella-Halliman M, Bittencourt LRA, Tufik S. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. *RBM Rev Bras Med.* 2006; 63(5).
- [19] Poyares D, Pinto Junior LR, Tavares S, Barros-Vieira S. Hipnoidutores e insônia. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27(Supl 1):2-7.

- [20] Carlini EA, Nappo SA, Gauduróz JCF, Noto AR. Drogas psicotrópicas: o que são e como agem. Revista IMESC 2001 3:9-35.
- [21] Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, *et al.* The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H] GABA release in synaptosomes. *Planta Med.* 1994; 60(5):475-6.
- [22] Ballone GJ. Fitoterápicos. [acesso 19 jul. 2013] Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/farmaco/fito.html>
- [23] Hoghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(5):505-12.
- [24] Dziuba K. Experiences with valmane in ambulatory practices. *Med Welt* 1968; 35:1866-8.
- [25] Riedel E; Hansel R; Ehrke G. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 1982; 46(4) 219-20.
- [26] Schumacher B, Scholle S, Hölzl J, Khudeir N, Hess S, Müller CE. Lignans isolated from Valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002; 65(10):1479-85.
- [27] Nunes A, Sousa M. Utilização da valeriana nas perturbações de ansiedade e do sono: qual a melhor evidência. *Acta Med Port* 2011; 24(S4):961-6.
- [28] Alexandre RF, Garcia FN, Simões CMO. Fitoterapia baseada em evidências. Parte 1: medicamentos fitoterápicos elaborados com ginkgo, hipérico, kava e valeriana 4. *Acta Farm Bon* 2005 [acesso em 22 jul 2014]; 24(2):300-9. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_7_1_YS0CRS9CK3.pdf.
- [29] Faustino TT, Almeida RB, Andreatini R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(4).
- [30] Luna RLA, Almeida ER. Avaliação da atividade ansiolítica da *valeriana officinalis* com o diazepam. 2010 [acesso 22 jul 2014] Disponível em: http://www.contabeis.ufpe.br/propesq/images/conic/2010/conic/pibic/20/Resumo_CONIC_10020134PP.pdf.

