



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

***Valeriana officinalis* L. COMO ALTERNATIVA
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA: UMA
REVISÃO**

JUSCIDELLY BARBOSA SILVA

**CUITÉ - PB
2025**

JUSCIDELLY BARBOSA SILVA

***Valeriana officinalis* L. COMO ALTERNATIVA
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA: UMA
REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes

**CUITÉ - PB
2025**

S586v Silva, Juscidelly Barbosa.

Valeriana officinalis L. como alternativa terapêutica no tratamento da insônia: uma revisão. / Juscidelly Barbosa Silva. - Cuité, 2025.

44 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2025.

"Orientação: Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes".

Referências.

1. Plantas medicinais. 2. Insônia. 3. Distúrbios do sono. 4. Fitoterapia. 5. Benzodiazepínicos. 6. *Valeriana officinalis* L. 7. Centro de Educação e Saúde. I. Menezes, Maria Emília da Silva. II. Título.

CDU 633.88(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

DEFESA

JUSCIDELLY BARBOSA SILVA

"*Valeriana officinalis* L. COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA: UMA REVISÃO."

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 16/04/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes
Orientadora

Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Sousa
Avaliadora

Profa. Dra. Yonara Monique da Costa Oliveira
Avaliadora



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 16/04/2025, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **YONARA MONIQUE DA COSTA OLIVEIRA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 16/04/2025, às 19:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 17/04/2025, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **5391834** e o código CRC **56D46BD5**.

Dedico este trabalho a minha família. Em especial, dedico aos meus pais por todo suporte financeiro e emocional, ao meu namorado por acreditar e me fazer crer que eu seria capaz, dedico também as amizades construídas durante a graduação, que fizeram deste processo mais leve. Obrigada, sem vocês este sonho não teria se tornado realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Aos meus pais Juscelino Prexedes e Severina Barbosa que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.

À meu namorado Wellington Santos pela compreensão apoio e paciência demonstrada durante o período do projeto.

Agradeço a minha orientadora Maria Emília da Silva Menezes por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa.

Também agradeço a meus amigos Aline Katiane, Fabrícia Maisa, Ronnis Sousa e Jaísia Lima que me ajudaram e estiveram ao meu lado desde o início da graduação.

A todos os meus professores do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande pela excelência da qualidade técnica do ensino transmitido por cada um.

À todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização desse trabalho.

“Quando se tem insônia você nunca dorme de verdade e você nunca acorda de verdade”.

- Clube da Luta -

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Planta <i>Valeriana officinalis</i> L.....	22
Figura 02 - Etapas da revisão integrativa.....	26
Figura 03 – Representação gráfica dos operadores booleanos.	28
Figura 04 - Metodologia da seleção de material.	28
Figura 05 - Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Configuração do sono.	16
Quadro 02 - Medicamentos utilizados no tratamento da insônia.....	18
Quadro 03 - Características dos estudos selecionados.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial da Saúde

SNC - Sistema Nervoso Central

REM - Movimento rápido dos olhos

NREM - Movimento não rápido dos olhos

GABA - Ácido gama-aminobutírico

Mg - Miligramas

Droga Z - Não benzodiazepínicos

Off-label - Não possui indicação homologada

I – Insônia

Vf. L - *Valeriana officinalis* L.

MUTI - Medicamentos utilizados no tratamento da insônia

EEG - Eletroencefalograma

EGM - Eletromiografia

PSQI - Índice de qualidade do sono de pttsburgh

ISI - Índice de gravidade de insônia

PI - *Passiflora incarnata*

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

MMSE - Mini exame do estado mental

THC - Tetrahydrocanabidiol

HDRS - Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

RESUMO

A insônia exerce um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos, sendo frequentemente um fator desencadeante da redução da produtividade, comprometendo a função cognitiva e aumentando o risco de acidentes no trânsito e no ambiente de trabalho. No tratamento desse distúrbio do sono, é comum o uso de medicamentos sedativos e hipnóticos, como os benzodiazepínicos e os agonistas dos receptores de melatonina. Dentre esses, destacam-se os hipnóticos não benzodiazepínicos, popularmente conhecidos como "drogas Z", bem como os próprios benzodiazepínicos, que, embora eficazes na indução do sono, estão associados a riscos como dependência e efeitos residuais durante o dia. Em busca de alternativas terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento da insônia, este estudo investigou a utilização de *Valeriana officinalis* L. como uma opção viável. Através de uma revisão de literatura, foram consultadas as bases de dados *Pubmed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *Lilacs* e periódicos capes, com a inclusão de artigos publicados entre 2014 e 2024 e disponíveis gratuitamente. Considerando que a insônia afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, este trabalho justifica-se ao apresentar *Valeriana officinalis* L. como uma alternativa natural que, quando administrada nas doses usuais, demonstra potencial para melhorar a qualidade do sono, promovendo sua manutenção e diminuindo a incidência de efeitos residuais diurnos típicos de medicamentos. Adicionalmente, apresenta poucos efeitos adversos e baixo risco de toxicidade, conforme os estudos analisados. Em conclusão, observou-se que o uso isolado ou associado da *Valeriana officinalis* L. apresenta potencial para induzir o sono, embora se faça necessário o desenvolvimento de mais estudos focados em seus mecanismos de ação.

PALAVRAS-CHAVE: Plantas medicinais. Fitoterapia. *Valeriana*. Distúrbios do sono.

ABSTRACT

Insomnia has a significant impact on individuals' quality of life, often serving as a trigger for reduced productivity, compromising cognitive function, and increasing the risk of accidents in traffic and in the workplace. In the treatment of this sleep disorder, the use of sedative and hypnotic medications, such as benzodiazepines and melatonin receptor agonists, is common. Among these, non-benzodiazepine hypnotics, commonly known as "Z-drugs," as well as benzodiazepines themselves, stand out. While effective in inducing sleep, these medications are associated with risks such as dependence and residual daytime effects. In search of safe and effective therapeutic alternatives for the treatment of insomnia, this study investigated the use of *Valeriana officinalis* L. as a viable option. Through a literature review, the databases PubMed, Scielo, Google Scholar, Lilacs, and Capes journals were consulted, including articles published between 2014 and 2024 and freely available. Considering that insomnia directly affects individuals' quality of life, this work is justified by presenting *Valeriana officinalis* L. as a natural alternative that, when administered in the usual doses, shows potential to improve sleep quality, promote its maintenance, and reduce the incidence of residual daytime effects typical of medications. Additionally, it has few adverse effects and a low risk of toxicity, according to the studies analyzed. In conclusion, it is observed that the isolated or combined use of *Valeriana officinalis* L. has potential to induce sleep, although further studies focusing on its mechanisms of action are necessary.

KEY WORDS: Medicinal plants. Phytotherapy. Valerian. Sleep disorders.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos gerais	14
2.2 Objetivos específicos	14
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Fisiologia do sono	15
3.2 Insônia	16
3.3 Tratamento farmacológico para a insônia	17
3.4 Fitoterapia.....	20
3.5 Valeriana officinalis L.	20
3.6 Papel do farmacêutico no tratamento fitoterápico.....	23
4 METODOLOGIA	25
4.1 Tipo de pesquisa.....	25
4.2 Local da pesquisa	26
4.3 Procedimentos da pesquisa	26
4.4 Critérios de inclusão.....	28
4.5 Critérios de exclusão.....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 Estudos pré-clínicos.....	34
5.2 Estudo clínicos	34
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A insônia é um distúrbio do sono frequentemente associado a problemas de saúde mental, como ansiedade e depressão, bem como a condições físicas, como hipertensão arterial e doenças cardiovasculares Valente *et al.* (2024). Afeta milhões de pessoas ao redor do mundo, impacta diretamente a qualidade de vida, produtividade e saúde geral dos indivíduos. Levando à redução da produtividade, comprometimento da capacidade cognitiva e aumento do risco de acidentes (Watson *et al.*, 2015).

O tratamento convencional para esses distúrbios, frequentemente envolve o uso prolongado de medicamentos sedativos e hipnóticos, que, apesar de serem eficazes a curto prazo, podem levar à dependência, efeitos colaterais, adversos e uma redução na eficácia com o tempo. Essa problemática tem gerado uma demanda crescente por alternativas terapêuticas naturais que ofereçam segurança e eficácia no manejo da insônia, mitigando os riscos associados aos medicamentos convencionais (Bruni *et al.*, 2021).

Valeriana officinalis L., é uma espécie vegetal popularmente conhecida como valeriana ou erva de gatos, destaca-se como uma das plantas mais estudadas e utilizadas para o tratamento da insônia. Originária da Europa e da Ásia, possui uma longa história de uso na medicina tradicional, sendo amplamente empregada por suas propriedades sedativas e ansiolíticas (Mehvish, 2018). Além disso, apresenta um bom perfil de segurança, com poucos efeitos adversos relatados e sem os riscos de dependência associados a medicamentos sintéticos.

Em sua composição, foram identificados mais de 150 compostos químicos diferentes. O seu desenvolvimento varia conforme o ambiente em que a planta está inserida, os principais fatores que interferem no seu desenvolvimento são: clima, idade da planta, fase de colheita e a subespécie. Entre seus constituintes estão principalmente os ácidos orgânicos, alcaloides, terpenos, iridoides, lignanas e flavonoides (Sánchez *et al.*, 2021).

Dada a crescente prevalência da insônia e os desafios associados ao tratamento medicamentoso tradicional, a utilização da *Valeriana officinalis* como alternativa terapêutica se torna uma área de pesquisa relevante. Sua abordagem natural, aliada a seu perfil de segurança, representam uma opção promissora para pacientes que buscam reduzir o uso de fármacos sintéticos, minimizando os riscos

de efeitos adversos e dependência medicamentosa (Sahin *et al.*, 2024). Assim, evidencia-se a relevância de estudos que elucidem suas propriedades terapêuticas e consolidem as evidências científicas sobre sua eficácia, sendo de grande importância para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no manejo da insônia.

Este trabalho visou explorar a utilização da *Valeriana officinalis* no tratamento da insônia, com o objetivo de contribuir para a análise de sua viabilidade e segurança como alternativa terapêutica. De forma mais específica, abordaremos a insônia e os tratamentos convencionalmente empregados, a avaliação da eficácia da valeriana na melhoria da qualidade do sono, sua segurança e os potenciais efeitos colaterais associados ao seu uso.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar a *Valeriana officinalis* como uma alternativa terapêutica viável e segura no tratamento da insônia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

avaliar a eficácia da *Valeriana officinalis* na melhoria da qualidade do sono em adultos, por meio de estudos clínicos e revisão da literatura; e

analisar a segurança e os efeitos colaterais da *Valeriana officinalis* em pessoas com insônia.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fisiologia do sono

O sono é descrito como um processo fisiológico reversível que consiste em uma queda no nível de consciência e uma limitação das capacidades cognitivas e de concentração e sua qualidade é fundamental para a cognição, aprendizado e equilíbrio emocional (Paul; Cunha; Silva, 2021; Rosa *et al.*, 2024).

Os hormônios responsáveis por manter a regulação do sono são a melatonina e a adenosina, regulados pela glândula pineal no sistema nervoso central (SNC). A melatonina atua como um sinalizador sensível a luz, desta forma, seu pico ocorre por volta da meia noite, horário com menor incidência de luz. Em contrapartida, sua menor concentração perdura durante o meio-dia, horário com maior incidência de luz. A adenosina, estimula o sono por reduzir a energia recebida pelas células neurais atua como um neuromodulador, que é reduzido drasticamente durante o período do sono, e é reestabelecido durante a vigília (Lessa *et al.*, 2020).

Reis *et al.* (2024) o ciclo circadiano, tem aproximadamente 24 horas e é influenciado dentre outros hormônios pelo cortisol, que está envolvido na regulação do estresse. É regulado tanto por fatores externos quanto internos. Como fatores externos, os principais são a exposição a luz e estímulos sensoriais. Como fatores internos se destacam os hormônios e medicamentos sedativos.

De acordo com Pecurariu *et al.* (2021) alguns biomarcadores também estão envolvidos do processo sono-vigília, sendo eles: adenosina, prostaglandinas, citocinas, fator de crescimento epidérmico e fator neuropático derivado do cérebro, durante o período de vigília estes biomarcadores aumentam e diminuem durante o sono. Desta forma, o sono começa quando os biomarcadores atingem o limite máximo e a vigília iniciasse quando atingem a menor intensidade mantendo a homeostase do ciclo.

O sono possui duas classificações, sono Movimento rápido dos olhos (REM) e Movimento não rápido dos olhos (NREM). Estas fases do sono se alteram durante a noite, gerando diferentes graus de profundidades no sono. O sono NREM é dividido em N1, N2, N3 e N4 nesta fase predominam os núcleos GABAérgico-aminérgico. Já nas fases do sono REM, aumenta-se o metabolismo

cerebral havendo a predominância colinérgica. A insônia geralmente afeta alguma etapa deste ciclo REM e NREM (Lima *et al.*, 2021).

No quadro 01 foram descritas características do sono REM e NREM, com os estágios do sono NREM.

Quadro 01 - Configuração do sono.

Estágios do sono	Tempo %	Características
Sono REM	25%	Corresponde a ¼ do sono total, ocorre de 90 em 90 minutos, repetindo-se entre 5 e 6 vezes durante a noite, ocorrem também maior incidência de sonhos e é essencial para a manutenção do sono e processamentos emocionais.
Sono NREM	75%	
	N1	Redução da atividade muscular, duração de (5-10 minutos) e respiração menos intensa;
	N2	Desconexão do cérebro com estímulos externos, duração de (20-30 minutos), diminuição da temperatura, e da frequência respiratória e cardíaca;
	N3	Baixa atividade cerebral, nesta fase ocorre regeneração celular e consolidação da memória;
	N4	Sono profundo, nesta fase acontece a reposição energética, liberação do hormônio somatropina (GH), também conhecido como hormônio do crescimento.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Reis *et al.* (2024).

A ausência ou deficiência na fase do sono REM implica em problemas na transformação das memórias de curto prazo em memórias de longo prazo, assim como implica no processo de criatividade, que está atrelado aos sonhos. Enquanto dificuldades na manutenção do sono NREM está relacionado a problemas imunossupressores de curto e longo prazo, devido a relação entre esta fase do sono e a manutenção do sistema imunológico (Lessa *et al.*, 2020).

3.2 Insônia

A insônia caracteriza-se por dificuldade para iniciar e manter o sono, trazendo a sensação de sono não reparador (Shekhar; Joshua; Thomas, 2023). Destacaram que uma a cada três pessoas adultas no mundo sofre com insônia, não causando apenas dificuldade para iniciar e manter o sono, mas também

resulta em despertares precoces e dificuldades para retornar ao dormir, impactando negativamente a capacidade de realizar atividades diurnas e manter o estado de vigília. Tornando difícil a realização de atividades cotidianas, por prejudicar o bem-estar físico e psíquico durante o dia (Rogério; Ribeiro, 2021).

O aumento da incidência de distúrbios neurológicos é um dos principais fatores causadores de problemas em adormecer e manter o sono, estes casos são considerados como insônia crônica, sendo atualmente o distúrbio do sono mais comum, causando instabilidade de humor, fadiga e déficit de atenção. Gerados pela falta de descanso do organismo (Rodrigues *et al.*, 2021).

Como destacado por Borrás; Solis; Rios (2021) a cronicidade da insônia é diagnosticada quando se torna recorrente, de modo que os episódios passem a ocorrer 3 ou mais vezes por semana, por no mínimo 3 meses. No entanto, a maior parte dos casos (30% a 50%) são enquadrados como insônia de curta duração, quando os sintomas perduram por menos de 3 meses.

Vidal; Toledo, (2014) destacaram que 30% da população aflige-se com a insônia, sendo prevalente principalmente na população idosa, entretanto, apenas 10% recebe o tratamento adequado. Atualmente, a sociedade possui um estilo de vida corrido, passando por vários fatores de estresse, como: a cobrança por resultados, realização de múltiplas atividades e a concorrência nas relações de trabalho, gerando cada vez mais a autocobrança e causando problemas como: aumento de acidentes de trânsito, baixo rendimento no trabalho e maior probabilidade de desenvolver doenças.

3.3 Tratamento farmacológico para insônia

As principais classes de medicamentos utilizados no tratamento da insônia são: benzodiazepínicos, drogas Z, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos e os agonistas de receptores de melatonina. Os principais medicamentos utilizados para o controle dos sintomas da insônia estão comumente associados a incidência de surgimento de efeitos adversos ou da dependência medicamentosa. O período seguro de tratamento com benzodiazepínicos e drogas Z é de até 4 semanas Riemann *et al.* (2017), após

este período, é comum a necessidade de aumentar a dose do medicamento para conseguir alcançar o mesmo efeito, evidenciando a dependência medicamentosa.

No quadro 02 estão evidenciadas as principais classes de medicamentos utilizadas para tratar sintomas de insônia.

Quadro 02 - medicamentos utilizados no tratamento da insônia.

Classes	Medicamentos
Benzodiazepínicos	Diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lomertazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam e tiazolam;
Drogas Z	Zelaplona, zolpidem e zolpiclona;
Antidepressivos	Agomelatina, amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trazodona e trimipramina;
Antipsicóticos	Clorprotixeno, levomepromazina, melperona, olanzapina, pipamperona, protipendil e quetiapina;
Anti-histamínicos	Difenidramina, doxilamina, hidroxizina e prometazina;
Agonista de receptor de melatonina	Melatonina, ramelteon e melatonina de vibração lenta.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Riemann *et al.* (2017).

Os benzodiazepínicos atuam através da ligação a receptores (GABA) ácido gama-aminobutírico e tem afinidade equivalente pelas subunidades do receptor GABA_A ; Kaur, (2019). Caracterizam-se como moduladores alostéricos do receptor GABA_A , promovendo efeitos sedativos, ansiolíticos, relaxante muscular e hipnótico (Bruni *et al.*, 2021).

Os fármacos classificados como drogas Z ou hipnóticos não benzodiazepínicos de terceira geração, atuam como agonistas GABA_A na entrada e manutenção do sono REM, assim como os benzodiazepínicos GABA_A ; Kaur, (2019), são medicamentos de rápida absorção e quando comparados aos benzodiazepínicos possuem tempo de ação curto (zolpidem 2,5 horas, zelaplon 1 hora), promovendo menor incidência de efeitos residuais e tendo menor incidência de efeitos colaterais (Bruni *et al.*, 2021).

O zolpidem foi o primeiro desses medicamentos desenvolvido; o zolpidem, assim como outro não benzodiazepínico, o zaleplon, se liga seletivamente ao sítio de reconhecimento da benzodiazepina no receptor GABA_A no nível da subunidade α -1, enquanto a eszopiclona, também um não benzodiazepínico, é predominantemente seletiva para os subtipos α -2 e α -3 com menor sensibilidade para o subtipo α -1. Em contraste, os benzodiazepínicos têm um efeito mais difuso (não seletivo)

na subunidade α (subtipos α -1, α -2, α -3 e α -5), (Asnis; Thomas; Henderson, 2015, p.2).

Medicamentos antidepressivos possuem também efeitos anti-histamínicos, sendo utilizados de forma *off-label* melhorando o estado de latência do sono e o tempo de duração do sono (Bollu; Kaur, (2019). Seu efeito sobre os receptores histaminérgicos H1 possuem potencial antagônico 800 vezes maior quando comparado a difenidramina. Leva-se em consideração a sua dose usual para alcançar efeitos sedativos, sendo bem menores quando comparadas a indicações de pacientes depressivos (Riemann *et al.*, 2017).

Antipsicóticos são medicamentos menos empregados ao tratamento da insônia quando comparados aos benzodiazepínicos e as drogas “Z”. São utilizados principalmente quando há a presença de outros distúrbios psicológicos. (Bollu; Kaur, (2019) possuem propriedades: anti-histamínicas, antiadrenérgicas e antidopaminérgicas que evidenciam seus efeitos sobre o sono. Entretanto, como analisado por Riemann *et al.* (2017), que evidenciam a melhora do sono em pacientes que utilizam antipsicóticos, porém convivem com a esquizofrenia associando a relação desta classe de medicamentos com patologias psíquicas.

Medicamentos anti-histamínicos, são utilizados principalmente para o tratamento de quadros alérgicos, os pertencentes a primeira geração desta classe possui como efeito adverso quadros de sonolência, levando ao uso destes medicamentos com esta finalidade terapêutica. Tem eficácia de moderada a pequena no tratamento da insônia, evidencia-se o desenvolvimento rápido de tolerância pelo organismo (Riemann *et al.*, 2017).

Os medicamentos agonistas dos receptores de melatonina Bollu; Kaur, (2019) diminuem a latência do período inicial do sono. A melatonina é produzida na glândula pineal, os níveis deste hormônio são controlados pelo hipotálamo (sistema circadiano) e pelo núcleo supraquiasmático, que controlam a liberação do hormônio durante o dia e noite. A dose usual para a regulação de distúrbios do ritmo circadiano é de 2 a 8 mg, conforme Riemann *et al.* (2017), produz poucos efeitos colaterais, tornando esta classe segura. No entanto, evidencia-se interações entre estes medicamentos e os alimentos.

3.4 Fitoterapia

O Brasil possui uma vasta diversidade de plantas com propriedades terapêuticas que corriqueiramente são empregadas na medicina popular (Leal; Capobianco, 2021).

Silva *et al.* (2022) evidenciam que as plantas medicinais foram a primeira forma de terapia utilizada pela humanidade, são nos dias atuais, buscadas por cerca de 85% das pessoas em países subdesenvolvidos, principalmente pelo baixo custo e fácil acesso. A fitoterapia é uma forma de terapia integrativa complementar, promovendo o tratamento através de plantas e preparações de plantas medicinais (Braz Júnior *et al.*, 2021).

Pesquisas são constantemente realizadas em plantas medicinais para definir os princípios ativos, relacionando-os com crenças da população sobre suas atividades terapêuticas, definir a melhor dose para a obtenção da atividade terapêutica evitando intoxicações e a melhor forma farmacêutica para favorecer a sua absorção e efeito farmacológico (Medrado; Oliveira; Santos, 2023).

É evidente a relevância dos fitoterápicos na medicina popular e na facilidade do acesso ao tratamento natural pela população, porém estas formulações são muitas vezes utilizadas sem o conhecimento sobre interações com medicamentos sintéticos, várias vezes de uso crônico. Tanto as plantas medicinais quanto os medicamentos fitoterápicos apresentam diversos compostos químicos, podendo atuar tanto na resolução de doenças ou auxiliando na melhora de sintomas como também pode resultar em efeitos maléficos a saúde, podendo acarretar intoxicações principalmente em pessoas com insuficiência renal, como também potencializando o efeito de outros medicamentos (sinergismo) ou de forma antagônica aumentando a excreção (Casimiro *et al.*, 2024).

3.5 *Valeriana officinalis* L.

A *Valeriana officinalis* L. é uma planta herbácea, família caprifoliaceae (Gomes; Lima, 2023) foi identificada na região da América do Norte, Europa e Ásia. Trata-se de uma planta perene que possui rizoma, raízes fasciculadas e estolões, conferindo-lhe uma conformação superficial e múltiplas raízes. Sua cor

é caracteristicamente castanho acinzentado e castanho amarelado, pode chegar a 5,0 cm de comprimento e 3,0 cm de diâmetro (Oliveira, 2021).

O nome *Valeriana officinalis* deriva-se do latim, do nome (*valera*) significa bem-estar e *officinalis* que indica que a planta é utilizada para fins medicinais. Seu potencial terapêutico é atribuído pela junção de três principais princípios ativos: lignanas, valepotriatos e sesquiterpenos, sendo seu efeito terapêutico, decorrente do sinergismo de seus compostos (Silva; Rabello, 2023). Utiliza-se rizoma e raízes secas, para preparação de chás e cápsulas.

De acordo com Baczek *et al.* (2022) em cerca de 1 kg de raiz de Valeriana, pode-se encontrar até 4 mg do óleo essencial, enquanto a concentração de ácido valerênico e ácidos sesquiterpênicos, corresponde a cerca de 0,17% do total da planta. Suas atividades sedativas, hipotensoras, ansiolíticas e antiespasmódicas estão relacionadas como os compostos encontrados em suas raízes. Com o aumento dos casos de doenças relacionadas com o SNC, a Valeriana tem sido considerada como uma alternativa natural ao tratamento com medicamentos sintéticos, como os benzodiazepínicos, principalmente por ser uma opção natural que não causa dependência.

A Valeriana possui cheiro adocicado-amargo, quando cortada a raiz de forma transversal, identifica-se o óleo essencial da planta, responsável por suas principais atividades terapêuticas (Santi; Esquivi, 2021).

Segundo Quemel *et al.* (2021), *Valeriana officinalis* L. tem suas propriedades sedativas conhecidas desde o século II, quando era prescrita por Galeno como ansiolítico e sedativo. Sendo uma planta de uso disseminado mundialmente, recebeu o nome *Valeriana* na Inglaterra, durante a segunda guerra mundial, quando foi utilizada para tratar o estresse causado pelos conflitos.

Além de suas propriedades sedativas, a planta também tem se mostrado eficaz no tratamento da ansiedade e da depressão, conferindo a impressão de que não apresenta efeitos tóxicos, especialmente por ser de origem natural e não exigir prescrição para sua obtenção. Contudo, é importante ressaltar que o uso da planta, especialmente por mulheres grávidas ou lactantes, pode representar riscos para o feto, uma vez que ela exerce ação sobre o sistema nervoso central. Assim, recomenda-se que esses dois grupos evitem seu uso, dada a possibilidade de efeitos adversos (Santi; Esquivi, 2021).

De acordo com Shinjyo; Waddell; Green, (2020) para aliviar os sintomas de tensão nervosa a posologia usual é de 400-600 mg de extrato hidroalcoólico seco ou pode ser utilizada a raiz moída, com posologia entre 0,3-3 gramas, por até 3 vezes ao dia. Quando empregada em altas doses ou por muito tempo, pode ocasionar sintomas indesejáveis como náuseas e cólicas abdominais. A Figura 01 apresenta cortes de partes da planta *Valeriana officinalis*, de suas folhas, flores e raízes.

Figura 01 - Planta *Valeriana officinalis* L.



Fonte: FAZ FÁCIL, 2020.

Em virtude do crescente número de casos de insônia e outros distúrbios do sono, a *Valeriana officinalis* surge como uma alternativa natural promissora no tratamento dessas condições.

3.6 Papel do farmacêutico no tratamento fitoterápico

Kirchner *et al.* (2022) as plantas medicinais têm sido utilizadas no tratamento de doenças a séculos, por este motivo, configuram uma abordagem terapêutica muito utilizada pela população através de seus próprios conhecimentos empíricos e de conhecimentos transpassados.

Para Pedroso; Andrade; Pires, (2021) um ponto relevante, mas desconhecido por muitas pessoas, é que os constituintes químicos das plantas medicinais podem interagir com medicamentos, principalmente os de uso crônico, que são essenciais na manutenção da saúde, podendo aumentar a sua excreção ou diminuí-la, gerando respectivamente sub doses (não terapêuticas) ou acúmulo das substâncias nos tecidos, gerando toxicidade.

Como evidenciado por Santos; Silva; Vasconcelos, (2021) a *Valeriana officinalis* quando associada ao álcool pode interagir tanto com o metronidazol quanto com o dissulfiram gerando distúrbios intestinais, acarretando em sintomas como enjoos ou até mesmo êmese. Pode interagir também com medicamentos utilizados para o tratamento de doenças hepáticas, nesses casos, os sintomas adversos evidenciados são: reações alérgicas, dor de cabeça, tontura, midríase e indisposição gastrointestinal.

O cuidado farmacêutico é majoritariamente executado por meio dos serviços clínicos farmacêuticos, nos quais o paciente tem a oportunidade de expor suas queixas e dúvidas ao profissional de saúde em um ambiente calmo e preferencialmente livre de interferências. Além da dispensação de medicamentos, são oferecidos serviços de acompanhamento farmacoterapêutico, educação em saúde, conciliação medicamentosa, orientação farmacêutica, entre outras formas de assistência ao paciente (Barros; Silva; Leite, 2020).

De modo geral, o uso de plantas para fim medicinal de forma *off-label* pode ocasionar superdosagem, reações adversas e inefetividade do tratamento medicamentoso ou vegetal Marques *et al.* (2019). A orientação e o acompanhamento da terapia pelo profissional farmacêutico diminuem os riscos associados ao uso das plantas medicinais. Para diminuir este risco, torna-se essencial a presença de um profissional que acompanhe o tratamento

farmacológico buscando conhecer quais plantas estes pacientes utilizam de forma contínua e associando com possíveis interações.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

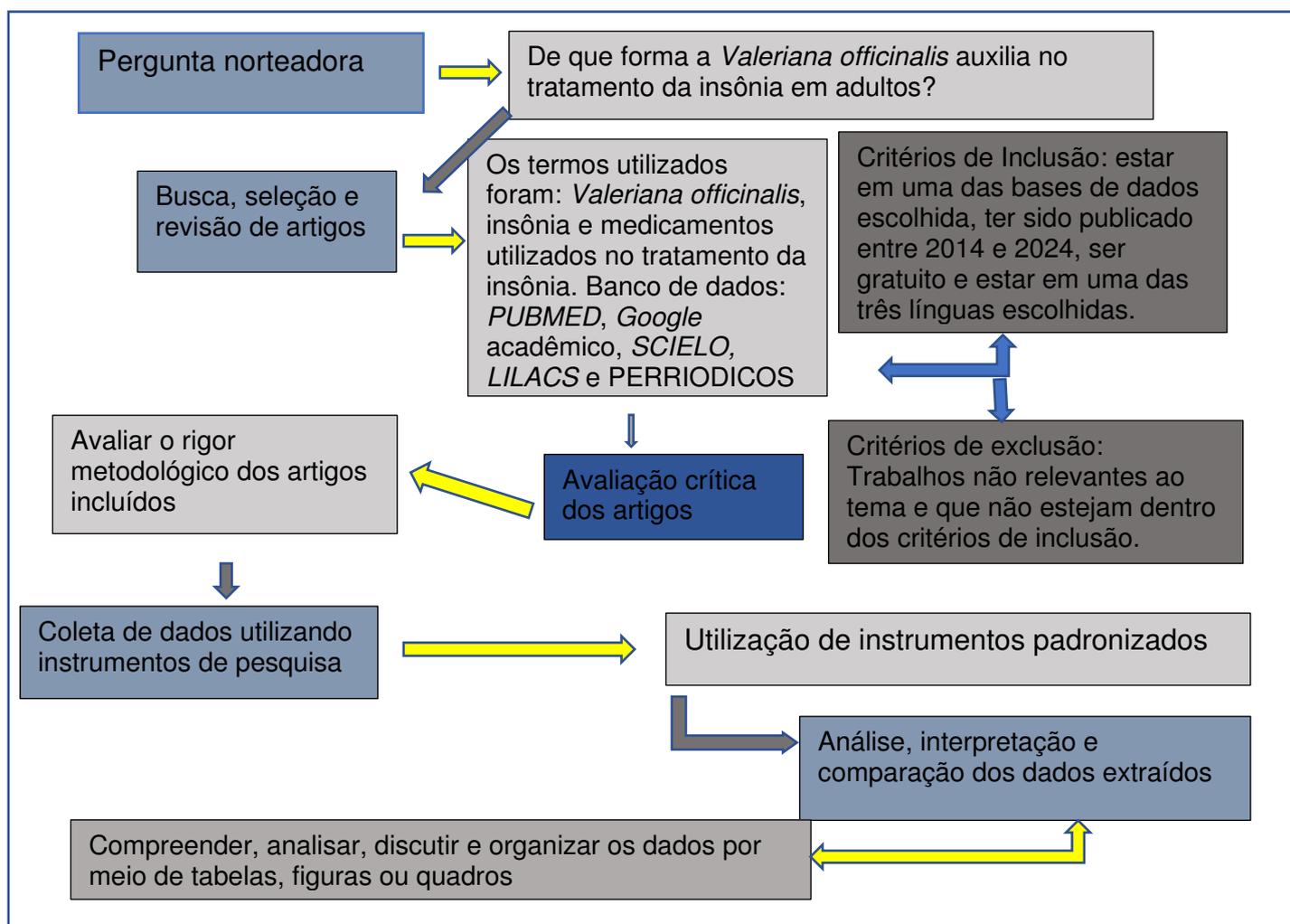
Trata-se de uma revisão integrativa, que possibilitou a reunião de diversos estudos, os quais foram incluídos a uma detalhada investigação de importantes pesquisas que contribuem para a tomada de decisões e aperfeiçoamento da prática clínica (Oliveira *et al.*, 2017). Tipo de pesquisa

De acordo com Ercole, Melo e Alcoforado (2014) esse tipo de revisão é denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, permitindo a inclusão de dados qualitativos e/ou quantitativos, apresentando obrigatoriamente método.

Com fundamento no conceito de revisão integrativa e no conhecimento de suas etapas, foi elaborada a seguinte questão norteadora: De que forma a *Valeriana officinalis* auxilia no tratamento da insônia em adultos?

A confecção de uma revisão integrativa é mais complexa que a narrativa, apresentando algumas etapas necessárias à sua constituição, tais quais: pergunta norteadora, busca, seleção e revisão dos estudos, avaliação crítica dos artigos previamente selecionados, coleta de dados utilizando instrumentos validados, análise, interpretação e comparação dos dados extraídos (Figura 02)

Figura 02 - Etapas da revisão integrativa.



Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via *internet* e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Cuité – PB (UFCG). Local da pesquisa

4.3 Procedimentos da pesquisa

Para o levantamento desta pesquisa foi utilizada a Biblioteca Virtual da Saúde, tendo sido selecionados os artigos da base de dados da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe (*LILACS*). Foi utilizada a base de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, por meio do

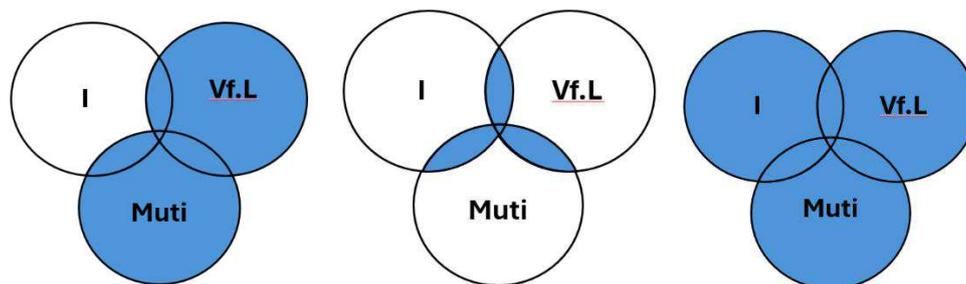
identificado das Publicações Médicas (PUBMED), por meio dos seguintes descritores: Insônia, *Valeriana officinalis* e medicamentos utilizados no tratamento da insônia.

A busca de material ocorreu no período de setembro de 2024 a março de 2025 de forma sistemática, nas bases de dados *Periódicos Capes*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos: 1) *Valeriana officinalis*; 2) Insônia; 3) Medicamentos utilizados no tratamento da insônia.

Dentre estratégias adicionais, é possível destacar os chamados operadores booleanos, que permitiram a correlação dos termos no momento da busca. Há três tipos de operadores booleanos que podem ser utilizados: “AND” que é a junção dos três descritores, portanto irá unir os três termos. Por exemplo: ao utilizar “Insônia” AND “*Valeriana officinalis*”, AND “medicamentos mais utilizados no tratamento da insônia” nas bases de dados, pode-se ter acesso a todos os artigos que falam somente sobre ambos juntos; “AND NOT” que significa “e não”, portanto irá haver a adição de artigos que estejam relacionados ao primeiro termo e não ao segundo termo e terceiro termo. Por exemplo: ao utilizar “I” AND NOT “Vf.L”, AND NOT “Mut” nas bases de dados, tem-se acesso a todos os artigos que falem sobre insônia, mas não haverá artigos sobre *Valeriana officinalis* ou *medicamentos utilizados no tratamento da insônia*; e “OR” que significa “OU”, houve a busca de estudos que tinham um termo ou outro. Por exemplo: ao utilizar “Insônia” OR “*Valeriana officinalis*” OR “*Medicamentos utilizados no tratamento da insônia*”, nas bases de dados, tem-se acesso a todos os artigos que falem sobre todos os delimitadores, fazendo com que a quantidade de artigos que apareçam na interface seja bem maior do que quando se utiliza “AND”, uma vez que, estarão disponíveis artigos sobre insônia, *Valeriana officinalis*, como também sobre medicamentos utilizados no tratamento da insônia, pode-se observar as estratégias descritas na figura 03.

Figura 03 – Representação gráfica dos operadores *booleanos*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

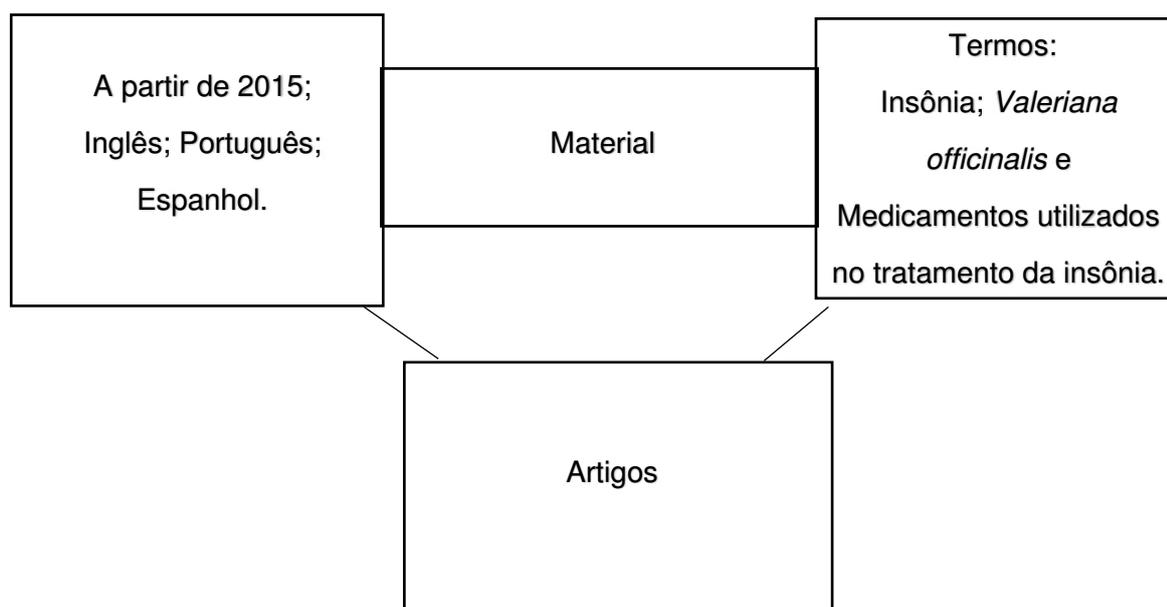
4.4 Critérios de inclusão

Os trabalhos foram selecionados em função dos critérios estabelecidos abaixo: possuir resumo na base de dados escolhidas; ter sido publicado no período de 2014 a 2024 estar disponível na íntegra, de forma gratuita, na língua portuguesa, inglês ou espanhol e tratar do tema em estudo.

Artigos que corresponderam aos descritores: Insônia, *Valeriana officinalis*, e medicamentos utilizados no tratamento da insônia.

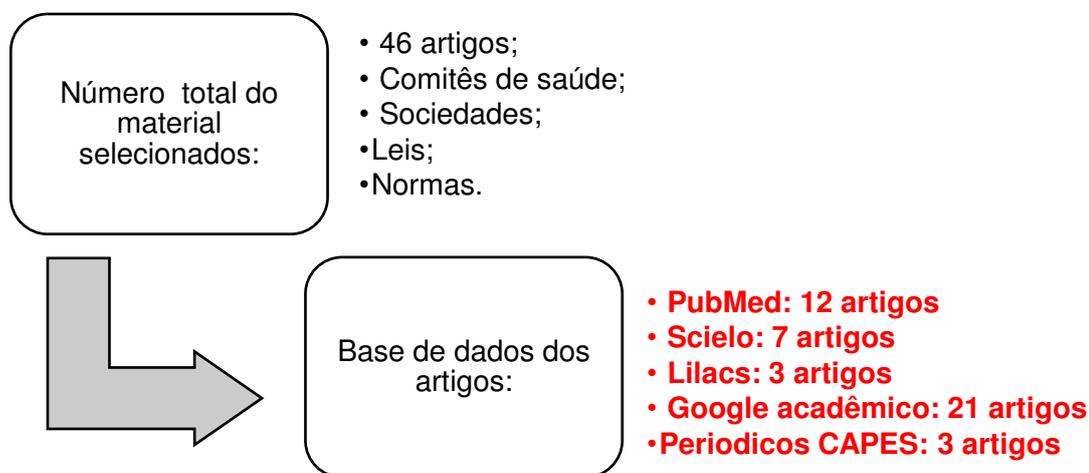
Os critérios de inclusão utilizados no estudo de revisão considerando as bases de dados pesquisadas, assim como o número total do material selecionado, encontram-se nas figuras 04 e 05.

Figura 04 - Metodologia da seleção de material.



Fonte: Própria autora, 2025.

Figura 05 - Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.



Fonte: Própria autora, 2025.

4.5 Critérios de exclusão

Para a revisão dos artigos, foram excluídos aqueles considerados irrelevantes ao tema ou que não atendiam aos critérios de seleção estabelecidos. Após a seleção dos estudos que compõem os resultados e a discussão desta pesquisa, procedeu-se à leitura dos objetivos e dos principais achados de cada artigo, com o intuito de agrupar as evidências em categorias, com base na similaridade das informações encontradas.

Os aspectos éticos e legais foram devidamente observados, uma vez que foram utilizados artigos nacionais e internacionais, com os devidos créditos aos autores mencionados em todos os momentos em que seus trabalhos foram citados, em conformidade com a Lei Brasileira nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que garante os direitos autorais.

Foram excluídos, ainda, estudos em formatos de editoriais, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, manuais, congressos e conferências, bem como aqueles cujos títulos e/ou resumos não se alinhavam ao tema e aos

objetivos deste estudo. Também foram desconsiderados os estudos realizados com animais e artigos duplicados em diferentes bases de dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De início, a escolha dos artigos foi realizada a partir de uma leitura prévia de título e resumo. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra para compor a amostra, os excluídos não atendiam aos objetivos propostos neste trabalho. Desta forma, foram extraídos 9 artigos que atendiam aos critérios de enquadramento com o tema: ter sido publicado entre 2014 e 2024, estar disponível na íntegra de forma gratuita e ser ensaio clínico, sendo 03 trabalhos do periódico da CAPS, 03 *Scielo*, 02 *Google acadêmico* e 01 *PubMed*.

O quadro 03 a seguir exibe características e dados dos 09 artigos que compõem os resultados da pesquisa, incluindo um estudo de ensaio “*in vivo*”, um de ensaio “*in vitro*” e sete ensaios clínicos. Todos os ensaios clínicos foram realizados em indivíduos adultos com e sem insônia. A dose de *Valeriana officinalis* variou de 20 a 530 mg. Cinco estudos analisaram os efeitos de doses de valeriana isolada e quatro estudos associaram valeriana a outras plantas a associação mais observada foi com Lúpulo (02 artigos).

Para análise dos resultados, foram utilizados testes qualitativos e quantitativos para demonstrar a evolução dos grupos. Os mais observados foram o índice de qualidade do sono de *pttsburgh* (PSQI) questionário aplicado para avaliar a evolução da qualidade do sono, (actigrafia) utilizada para quantificar a evolução do período sono vigília, foi aplicado o questionário índice de gravidade da insônia (ISI) que avalia o impacto da insônia, mini exame de estado mental (MEEM) aplicado para monitorar as funções cognitivas dos pacientes, Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HDRS) utilizada para monitorar os sintomas de ansiedade e Short Form Health Survey (SF 36) que analisa a qualidade de vida dos pacientes.

Alguns efeitos adversos foram relatados pelos pacientes, os principais foram sonolência diurna, tontura, náusea e azia. Houveram sintomas relacionados provavelmente com infecções do trato superior, como febre, dor de garganta e dor de cabeça, provavelmente sem nenhuma relação ao extrato utilizado.

O (quadro 03) a seguir aborda os principais dados obtidos no estudo, evidenciando alguns dados obtidos nos estudos.

Quadro 03 – Características dos estudos selecionados.

n*	Autor(es)	Desenho do estudo	Intervenção	Resultados	Efeitos adversos
1	Romero et al. 2024	Ensaio randomizado controlado por placebo: adultos com insônia.	200 mg de L-teanina, 400 mg de extrato de folha de erva-cidreira, 500 mg de extrato de valeriana, 14 mg de extrato de açafraão. Um comp/dia durante 6 semanas.	O índice de qualidade do sono de <i>pttsburgh</i> (PSQI), melhorou em ambos os grupos. O teste SF-36 obteve melhores resultados no grupo placebo 32,1 quando comparado ao grupo teste 18,3 pontos.	Foram relatados por 14,3% azia e por 3,4% inchaço. Sonolência diurna: 17,1% grupo teste e 10,3% grupo placebo.
2	Shekhar; Josué; Thomas, 2023	Estudo clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo: adultos com sintomas leves de insônia.	Pó seco contendo 200 mg de valeriana 26,23%, 73,27% de um polímero de celulosa e 0,5% de dióxido de silício, formando um composto 2% ácido valerênico. Uma cápsula por dia durante 8 semanas.	(PSQI) diminuiu mais no grupo VO 2,05 e placebo 0,09 pontos. Latência de sono (actigrafia): grupo VO diminuiu 48,3 pontos, grupo placebo 11,73. Tempo real de sono (actigrafia): aumentou 56,31 pontos VO, 2,33 placebo.	Febre, infecção do trato respiratório superior, dor de garganta e dor de cabeça foram relatados por 2,5% dos indivíduos.
3	Kolobaric et al. 2023	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, descentralizado, controlado por placebo: indivíduos saudáveis maiores de 21 anos com queixas de sono.	Sono A: 0,35 THC e 150mg de ácido gama-aminobutírico (GABA), óleo de lúpulo 75 mg e óleo de valeriana 75 mg, Sono B: 0,85 mg de THC e 125 mg de GABA, 20 mg de lúpulo e 20mg de VO. Um cápsula podendo aumentar para até 4 cápsulas durante quatro semanas.	Percebeu-se que o bem-estar geral foi maior no grupo A a taxa de perturbação do sono, ansiedade e estresse foram menores no grupo no mesmo grupo.	Tontura e sonolência.
4	Chiavaroli et al. 2022	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	<i>Valeriana officinalis</i> (0,8% de ácido valerênico) a <i>Humulus lupulus</i> (0,4% de flavonoides), <i>Ziziphus jujuba</i> (2% de saponinas triterpênicas) na proporção de 5:2:1 e melatonina (0,2%).	Houve redução na expressão de orexina A, a serotonina se manteve em níveis estáveis. Também foram observadas propriedades antioxidantes em VO e lúpulo.	Nenhum observado

5	Soltani et al. 2021	Estudo “ <i>in vivo</i> ”, em modelos de ratos com neuropatia.	Uma dose de extrato hidroalcoólico de VO 400 mg/kg uma vez ao dia.	A porcentagem do sono REM no grupo utilizando valeriana diminuiu significativamente, a porcentagem do sono não REM aumentou indicando sono profundo.	Nenhum observado
6	Abdellah et al. 2020	Estudo observacional prospectivo, em pessoas com insônia entre 18 e 65 anos.	80 mg de extrato de <i>Eschscholtzia</i> e 32 mg de VO. De 1 a 4 comprimidos antes de dormir.	A pontuação média do ISI diminuiu 30% no grupo teste, desceu de 16,09 pontos para 11,32. Os pacientes se tornaram mais propensos a adormecer, permanecer dormindo e menos propensos a terem despertar matinal.	Um caso de polaciúria noturna.
7	Marcos et al. 2020	Estudo randomizado, em mulheres entre 45 e 65 anos.	higiene do sono, <i>Passiflora incarnata</i> (PI) 300 mg e <i>Valeriana officinalis</i> (VO) 350 mg. Os suplementos foram administrados 3 vezes ao dia.	Após 3 meses de tratamento, 25,4% declararam redução moderada da insônia no grupo VO, também aliviou a insônia leve 70%. Ao final do estudo, 63,4% das mulheres não relataram grau de insônia.	Nenhum observado
8	Samaei et al. 2018	Ensaio clínico, randomizado, cruzado e duplo-cego. Em 39 pessoas maiores de 18 anos em hemodiálise.	Valeriana 530 mg e placebo 50 mg de amido.	Foi aplicado o mini exame de estado mental (MEEM), no grupo VO a pontuação média aumentada foi de 1,32 VO e 0,35 placebo, no primeiro mês e 1,00 VO e 0,12 placebo no segundo mês. Indicando melhora dos pacientes.	Nenhum observado
9	Ahmadi et al. 2017	Ensaio clínico piloto randomizado e controlado por placebo. Em 51 pessoas portadoras de HIV.	Cápsula contendo 530 mg de pó da raiz de valeriana.	O PSQI foi aplicado obtendo o seguinte resultado: grupo VO 6,24 e grupo placebo 4,42. Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton(HDRS) 13,96 VO e 11,42 placebo.	Tontura e náuseas

Fonte: Elaborado pela autora, (2025).

5.1 Estudos pré-clínicos

Chiavaroli et al. (2022) realizaram um estudo “*in vitro*” associando *Valeriana officinalis* (0,8% de ácido valerênico) a *Humulus lupulus* (0,4% de flavonoides), entretanto, este estudo adicionou a formulação *Ziziphus jujuba* (2% de saponinas triterpênicas) na proporção de 5:2:1 e melatonina (0,2%). Estes extratos e a melatonina foram testados em tecidos hipotalâmico e neurônios. Os testes realizados não interferiram na viabilidade das células hipotalâmicas que foram tidas como essenciais no comportamento sono e excitação, foi observado que VO e lúpulo contribuíram principalmente para as características antioxidantes da formulação. Os extratos junto a melatonina também reduziram a expressão de orexina A, a serotonina se manteve em níveis estáveis. O composto não causou toxicidade no tecido nervoso, podendo este mecanismo está associado ao mecanismo de ação desde conjunto de fitoterápicos e melatonina.

Soltani *et al.* (2021), analisa as propriedades sedativas do extrato de *Valeriana officinalis*, seu efeito frente a problemas no fuso do sono e ansiedade em um modelo de ratos com neuropatia. Para tanto, foram realizados testes “*in vivo*” em ratos *wistar* machos, administrando doses do estrato hidroalcólico de 400 mg/kg de Valeriana uma vez ao dia. Todos os ratos passaram por procedimento cirúrgico para inserção de eletrodos, foram registradas ondas de eletroencefalograma (EEG) e eletromiografia (EGM), dentre os ensaios realizados, estavam o fuso e os estágios do sono, os dados foram extraídos no dia da cirurgia e nos dias 3 e 6. No grupo utilizando Valeriana, foi observado diminuição no sono REM e aumento do sono. Não REM, além de aumento na densidade do sono, indicando maior tempo e melhora na qualidade do sono neste modelo neuropático.

5.2 Estudos clínicos

Um estudo recente realizado por Shekhar; Josué; Thomas, (2023), avaliam os efeitos da valeriana frente a qualidade do sono em pessoas com sintomas leves

de insônia. Participaram do estudo oitenta pessoas com dificuldade para dormir, foram separados proporcionalmente 1:1 recebendo valeriana ou placebo, durante 8 semanas. O grupo experimental recebeu doses de pó seco contendo 26,23% de valeriana, 73,27% de um polímero de celulosa e 0,5% de dióxido de silício, formando um composto 2% ácido valerênico, sendo o produto final cápsulas com 200 mg de VO, o grupo controle recebeu placebo com celulose microcristalina. Os participantes do estudo tomaram uma cápsula a noite 1 hora antes de dormir.

Os resultados do estudo apontaram para melhora na qualidade do sono, diminuição do período de latência, aumento significativo no tempo real e também na eficácia do sono, diminuiu a sonolência diurna e melhorou a sensação de sono reparador. Estes resultados demonstram que a VO é promissora melhorando a qualidade do sono, sendo segura quanto a efeitos adversos e possuindo boa tolerabilidade.

De acordo com o estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de Ahmadi *et al.* (2017) aplicado em 51 pessoas portadoras de HIV, sendo 25 do grupo tratado com Valeriana e 26 do grupo controle. Cada paciente recebeu 1 cápsula contendo 530 mg de pó da raiz de valeriana 1 hora antes de dormir durante 4 semanas. Tanto os pacientes do grupo valeriana quanto do grupo placebo relataram tontura e náuseas como efeitos adversos. Tanto o sono quanto a ansiedade diminuíram significativamente no grupo tratado com Valeriana, os sintomas adversos foram leves e sumiram após os primeiros dias de tratamento. Este estudo amplia a aplicabilidade da valeriana, propondo seu uso em pacientes HIV positivos auxiliando no tratamento da ansiedade e insônia.

Samaei *et al.* (2018) verificaram a utilização da Valeriana em pacientes fazendo hemodiálise. Para tanto, 39 pacientes maiores de 18 anos foram selecionados, os pacientes foram divididos em grupo Valeriana (19 pessoas), tomou uma cápsula de 530 mg e placebo (20 pessoas) 50 mg de amido, 1 hora antes de dormir durante 1 mês. Após este período, os grupos foram trocados e o estudo continuou no mês seguinte. Foi aplicado o questionário mini exame do estado mental (MMSE) em todos os participantes e ao final do estudo, concluiu-se que o estado cognitivo dos pacientes tratados havia melhorado significativamente, com melhoras na concentração e memória. Sendo uma opção a ser considerada pela sua segurança e eficácia na redução de distúrbios cognitivos.

O estudo de Marcos *et al.* (2020) visando analisar a eficácia da Valeriana frente a sintomas do climatério e insônia em mulheres na menopausa, aplicou três intervenções, higiene do sono (35 mulheres), *Passiflora incarnata* (PI) 300 mg (36 mulheres) e *Valeriana officinalis* (VO) 350 mg (38 mulheres), os dois grupos de fitoterápicos administraram 3 vezes ao dia. Questionários como o Índice de gravidade da insônia (ISI) foram utilizados para mensurar e quantificar a eficácia do tratamento das pacientes 13,5 pontos indica o estado de insônia leve, o grupo VO reduziu de 13,7 para 7,0 e o grupo PI diminuiu de 14,3 para 9,4. O maior percentual de mulheres na menopausa que melhoraram dos sintomas de insônia foi no grupo VO (63,4%). Nos sintomas do climatério que normalmente coexistem com a insônia também foram obtidos melhores resultados no grupo VO.

Uma das principais associações da *Valeriana officinalis* é com a *Humulus lupulus*, conhecida principalmente como lúpulo. Seu efeito sedativo é disseminado desde a antiguidade, justificando sua associação com a *Valeriana officinalis*.

O estudo de Kolobaric *et al.* (2023) avaliou suplementos contendo tetrahydrocannabinol (THC), Valeriana e lúpulo em duas fórmulas (Sono A e Sono B), contendo, 0,35 THC e 150 mg de ácido gama-aminobutírico (GABA), óleo de lúpulo 75 mg e óleo de valeriana 75 mg, Sono B: 0,85 mg de THC e 125 mg de GABA, 20 mg de lúpulo e 20mg de VO, respectivamente, e um placebo. A administração consistia em 1 a 4 cápsulas por noite, 30 minutos antes de dormir, durante quatro semanas. Foram avaliados saúde do sono, ansiedade, estresse, dor e bem-estar geral em 620 participantes randomizados (1:1:1), dos quais 76% relataram dificuldade em iniciar ou manter o sono.

Os dados da pesquisa demonstraram aumento gradual na qualidade do sono ao decorrer das quatro semanas, além de demonstrar maior qualidade do sono dos pacientes do grupo A quando comparados ao grupo controle, em contrapartida, nenhuma diferença foi observada quando comparou o grupo B ao placebo. Estes dados podem indicar potencial efeito indutor do sono da junção de valeriana e lúpulo, tendo em vista sua maior concentração no grupo de Sono A.

No estudo de Abdellah *et al.* (2020), foi avaliada a combinação das ervas *Eschscholtzia californica* com VO. Fizeram parte do grupo de estudo 36 pessoas, entre 18 e 65 anos, de ambos os gêneros, selecionadas por médicos generalistas, desde que cumprissem os critérios: apresentar sintomas de insônia no momento

da consulta ou durante os últimos três meses, e atingir pontuação maior que 7 no Índice de Gravidade da Insônia (ISI).

Os participantes foram orientados a tomar entre 1 e 4 comprimidos por noite, durante 30 dias, contendo 80 mg de extrato de *Eschscholtzia californica* e 32 mg de VO. Após desistências e exclusões, o estudo foi concluído com 22 pacientes.

Os resultados do questionário ISI demonstraram melhora significativa no quadro de insônia. Os pacientes relataram maior facilidade para adormecer e permanecer dormindo, satisfação com as noites de sono e redução do cansaço diurno. Além disso, observou-se baixa incidência de efeitos adversos, com apenas um caso de polaciúria noturna relatado.

Em contrapartida, o estudo de Romero *et al.* (2024) investigou a eficácia de um suplemento contendo L-teanina, erva-cidreira, valeriana e açafreão, envolvendo 64 participantes, divididos entre grupo tratamento (35) e placebo (29). A fórmula foi administrada diluída em água morna antes de dormir e analisada por meio de medidas objetivas e subjetivas. Os resultados indicaram ausência de eficácia na melhora do sono em ambos os grupos. Houve melhora na qualidade do sono e saúde em ambos os grupos, mas o tempo total de sono aumentou apenas no grupo placebo. Esses achados contrastam com estudos anteriores sobre valeriana.

6 CONCLUSÃO

Para tratar os sintomas da insônia, são utilizados principalmente benzodiazepínicos e drogas Z. Estes medicamentos possuem alto potencial em provocar dependência e efeito residual diurno. A valeriana apresenta-se como uma alternativa a este tratamento, por não provocar dependência e possuir baixo efeito residual.

Os estudos analisados, demonstraram potencial indutor do sono, principalmente quando administrada cerca de 1 hora antes de dormir, melhorando tanto o tempo quanto a qualidade do sono em adultos. Tendo havido apenas um estudo demonstrando ineficácia no tratamento com valeriana.

Foram relatados poucos efeitos adversos relacionados ao uso deste fitoterápico, os principais foram tontura, náuseas e sonolência diurna. Entretanto, estes sintomas foram leves e passaram ao longo do tratamento, destacando a sua segurança.

Para constatar seu potencial terapêutico e segurança, são necessários estudos que busquem esclarecer seu mecanismo de ação, para que seja possível associar com mais confiança a tratamentos medicamentosos utilizados pelos pacientes ou a outras plantas medicinais.

REFERÊNCIAS

ASNIS, Gregory; THOMAS, Manju; HENDERSON, Margaret. Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: a primer for clinicians. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-11, 30 dez. 2015.

ABDELLAH, Samira Ait; BERLIN, Aurélie; BLONDEAU, Claude; GUINOBERT, Isabelle; GUILBOT, Angèle; BECK, Marc; DUFOREZ, François. A combination of *Eschscholtzia californica* Cham. and *Valeriana officinalis* L. extracts for adjustment insomnia: a prospective observational study. **Journal Traditional And Complementary Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 116-123, mar. 2020.

AHMADI, Motahareh; KHALILI, Hossein; ABBASIAN, Ladan; GHAELI, Padideh. Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: a pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. **Annals of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 457-464, 1 fev. 2017. SAGE

BACZEK, Katarzyna Barbara; KOSAKOWSKA, Olga; BOCZKOWSKA, Maja; BOLC, Paulina; CHMIELECKI, Rafał; PIÓRO-JABRUCKA, Ewelina; RAJ, Kavana; WĘGLARZ, Zenon. Intraspecific Variability of Wild-Growing Common Valerian (*Valeriana officinalis* L.). **Plants**, [S.L.], v. 11, n. 24, p. 3455, 9 dez. 2022.

BARROS, Débora Santos Lula; SILVA, Dayde Lane Mendonça; LEITE, Silvana Nair. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à Saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-17. 2020.

BOLLU, Pradeep Chakravarthy.; KAUR, Harleen. Sleep medicine: insomnia and sleep. **Missouri Medicine**, v. 116, n. 1, p. 68. 2019.

BORRÁS, Silvia; MARTÍNEZ-SOLÍS, Isabel; RÍOS, José Luis. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: an updated review. **Planta Médica**, [S.L.], v. 87, n. 10/11, p. 738-753, 11 jun. 2021.

BRAZ JÚNIOR, José do Nascimento; LIMA, Fernanda Maira Gomes Andrade; ROCHA, Carlos Ramon da Anunciação; GONÇALVES, Rosy Kátia Souza; SOUTO, Lidione Brito; VIEIRA, Denes Dantas. Percepções sobre o uso de plantas medicinais por profissionais de áreas rurais e urbanas em cidade no nordeste do Brasil. **Revista Fitos**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 231-241, 30 jun. 2021.

BRUNI, Oliviero; STRAMBI, Luigi Ferini; GIACOMONI, Elena; PELLEGRINO, Paolo. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 530, 6 fev. 2021.

CASIMIRO, Ana Emília de Sá; PEREIRA, Lázaro Robson de Araújo Brito; GALVÃO, José Guilherme Ferreira Marques; ARAUJO, Diego Igor Alves Fernandes de. O Uso indiscriminado de medicamentos fitoterápicos para o

tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, [S.L.], v. 11, n. p. 277-294, 22 maio. 2024.

CHIAVAROLI, Annalisa; SIMONE, Simonetta di; ACQUAVIVA, Alessandra; NILOFAR; LIBERO, Maria; BRUNETTI, Luigi; RECINELLA, Lucia; LEONE, Sheila; ORLANDO, Giustino; ZENGIN, Gokhan. Neuromodulatory and Protective Effects Induced by the Association of Herbal Extracts from *Valeriana officinalis*, *Ziziphus jujuba*, and *Humulus lupulus* with Melatonin: an innovative formulation for counteracting sleep disorders. **Processes**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-15, 14 ago. 2022.

ERCOLE, Flávia Falci.; MELO, Laís Samara.; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa *versus* revisão sistemática, **Revista Mineira de Enfermagem**, Minas Gerais. V. 18. N.1, P. 3. 2014.

FAZ FÁCIL. **Como Plantar a *Valeriana officinalis*: Erva Medicinal**. Disponível em: <https://www.fazfacil.com.br/jardim/plantar-a-valeriana-officinalis/> acesso em 22 julho 2020.

GOMES, Lívia Estefany De Lima; LIMA, Cristiane Gomes. Estudo comparativo da eficácia da valeriana com outras ervas medicinais no tratamento da ansiedade. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 13, n. 1. 2023.

KIRCHNER, Giovanna de Albuquerque; PELAQUIN, Matheus Maschio; MAGALHÃES, Milena Ferreira; GOUVEIA, Neire Moura de. Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática. **Revista Fitos**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 93-119, 31 mar. 2022.

KOLOBARIC, Antonija; HEWLINGS, Susan J.; BRYANT, Corey; COLWELL, Christopher S.; D'ADAMO, Christopher R.; ROSNER, Bernard; CHEN, Jeff; PAULI, Emily K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Decentralized Trial to Assess Sleep, Health Outcomes, and Overall Well-Being in Healthy Adults Reporting Disturbed Sleep, Taking a Melatonin-Free Supplement. **Nutrients**, [S.L.], v. 15, n. 17, p. 3788, 30 ago. 2023.

LEAL, Juliesly Aparecido; CAPOBIANCO, Marcela Petrolini. Utilização de fitoterápicos no tratamento da depressão. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1. 2021.

LESSA, Ruan Teixeira; FONSECA, Lucas Augusto Niess Soares; SILVA, Vitória Leite; MESQUITA, Francielle Bianca Moreira de; COSTA, Ana Julia Rodrigues da; SOUZA, Danilo José Martins de; CESAR, Marcelo Ribeiro; FERREIRA, Tayná Beato; ABAD, Luiz Henrique Salamoni; MENDES, Nathália Barbosa do Espírito Santo. A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], n. 56, p. e3846-e3856, 13 ago. 2020.

LIMA, Laíse Koenig de; NOVAIS JÚNIOR, Linério Ribeiro de; BANG, Hannah; DENICOL, Taís Luise; BERNADES, Gabriela Costa; BARDINI, Aline Vieira

Scarlatelli Lima; LIN, Jaime. Sono na atenção primária. **Boletim do Curso de Medicina da Ufsc**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 27-32, 1 set. 2021.

MARCOS, Elena; IGLESIAS, Irene; VELASCO, Miguel Vazquez; BENEDI, Juana. Community pharmacy-based interventions with *Valeriana officinalis* or *Passiflora incarnata* together with sleep hygiene education improve climacteric symptoms and sleep problems in menopause. **Journal of Negative & no Positive Results**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1-20, dez. 2020.

MARQUES, Paola Alvares; MORIYA, Marina Maki; SIMÃO, Thainá Aparecida; DIAS, Gabriel; ANTUNES, Valéria Maria de Souza; ROCHA, Carlos de Oliveira. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 15-15. 2019.

MEDRADO, Andréia Santos; OLIVEIRA, Letícia Furlanetti Jeckstet; SANTOS, Jânio Sousa. O uso dos medicamentos produzidos a partir de plantas medicinais para o tratamento de ansiedade. **Research, Society and Development**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 21121243910, 10 nov. 2023.

MEHVISH, Sadia; BARKAT, Muhammad Qasim. Phytochemical and antioxidant screening of *Amomum subulatum*, *Elettaria cardamomum*, *Embllica officinalis*, *Rosa damascene*, *Santalum album* and *Valeriana officinalis* and their effect on stomach, liver and heart. **Matrix Science Pharma**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 21-26, 1 jan. 2018.

OLIVEIRA, Cassiara Boeno Borges de.; LIMA, Mônica Cristina Ribeiro Alexandre D'Auria de.; FARIA, Mayara Fállico.; RAVANHOLI, Glaucia Morandim; LOPES, Livia Maria.; SOUZA, Káren Mendes Jorge de.; MONROE, Aline Aparecida. Experiências de adoecimento por condições crônicas transmissíveis: Revisão Integrativa da literatura. **Revista Saúde e Sociedade**. V. 26. N. 2. P. 510-520. 2017.

OLIVEIRA, Luana Da Silva. Avaliação atemporal dos efeitos da *Valeriana officinalis* L.: uma revisão de literatura. **Biodiversidade**, v. 20, n. 2. 2021.

PAUL, Milene Coco de; CUNHA, Luiza Torres; DA SILVA, Fernanda Nogueira. Síndrome da apneia do sono e seus impactos na saúde: uma revisão integrativa. **Cadernos Camilliani** e-ISSN: 2594-9640, v. 17, n. 2, p. 1997-2010, 2021.

PECURARIU, Falup Cristian; DIACONU, Ștefania; ȚÎNȚ, Diana; PECURARIU, Falup Oana. Neurobiology of sleep (Review). **Experimental And Therapeutic Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 1-4, 25 jan. 2021. Spandidos Publications.

PEDROSO, Reginaldo dos Santos; ANDRADE, Géssica; PIRES, Regina Helena. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 1-19, 24 maio. 2021.

QUEMEL, Gleicy Kelly China; SOUSA, Rafaela Jéssica De Sousa e; COSTA, Rafaela Rodrigues Da; VALE, Rivika De Cássia Padilha do; OLIVEIRA, Nayara Cristina Lima De. Potenciais terapêuticos da *Valeriana officinalis* L: uma revisão integrativa da literatura. **International Journal of Development Research**, Belém, v. 11, n. 04, p. 46594-46600, 30 abr. 2021.

REIS, Pedro Otavio Ribeiro dos; OLIVEIRA, Maysa Caputo de; OLIVEIRA, Nicolas Merlim de; ASSUNÇÃO, Bárbara Isabelly Sousa; VIDAL, Ludmila Paula Vale; CAMPOS, Aline Santiago Oliveira. O cortisol associado ao sono REM e NREM: Uma revisão dos fatores que influenciam o período circadiano. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 5, p. e4413545742-e4413545742. 2024.

RIEMANN, Dieter; BAGLIONI, Chiara; BASSETTI, Claudio; BJORVATN, Bjørn; GROSELJ, Leja Dolenc; ELLIS, Jason G.; ESPIE, Colin Andrew.; GARCIA-BORREGUERO, Diego; GJERSTAD, Michaela; GONÇALVES, Marta. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. **Journal Sleep Research**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 675-700, 5 set. 2017.

RODRIGUES, Jarete Justiniano Coelho; PIMENTEL, Vanessa Patucha Santos; BARROS, Neuza Biguinati; MARTINS, Tamara Silva. 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.

ROGERIO, Leonardo Vasconcelos Fagotti; RIBEIRO, Juliana Carvalho. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 35-48. 2021.

ROMERO, Gutiérrez Sebastián Antonio; TORRES, Narváez Erika Sofía; ZAMORA, Gómez Adrián Camilo; CASTILLO, Castillo Silvana; LATORRE, Velásquez, Angela Liliana; BETANCOURT, Villamizar Carolina; MENDIVIL, Carlos O. Effect of a nutraceutical combination on sleep quality among people with impaired sleep: a randomised, placebo-controlled trial. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 5 abr. 2024.

ROSA, Rander Junior; SANTOS, Daniel dos.; FERREZIN, Letícia Peticarrara; LOPES, Jaqueline Santos Silva; CAMPOS, Mônica Chiodi Toscano de. Qualidade de sono, fadiga e atividade física entre estudantes de medicina de uma universidade pública do Brasil. **RBPFEV-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 18, n. 117, p. 469-478, 2024.

SAHIN, Kazim; GENCOGLU, Hasan; KORKUSUZ, Ahmet Kayhan; ORHAN, Cemal; ALDATMAZ, İsmail Ertuğ; ERTEN, Fusun; ER, Besir; MORDE, Abhijeet; PADIGARU, Muralidhara; KILIC, Ertugrul. Impact of a Novel Valerian Extract on Sleep Quality, Relaxation, and GABA/Serotonin Receptor Activity in a Murine Model. **Antioxidants**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 657-674, 27 maio. 2024.

SAMAEI, Afshin; NOBAHAR, Monir; HYDARINIA-NAIENI, Zaynab; EBRAHIMIAN, Abbas Ali; TAMMADON, Mohammad Reza; GHORBANI,

Raheb; VAFAEI, Abbas Ali. Effect of valerian on cognitive disorders and electroencephalography in hemodialysis patients: a randomized, cross over, double-blind clinical trial. **Bmc Nephrology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-10, dez. 2018.

SANCHEZ, Marta; BURGOS, Elena González; IGLESIAS, Irene; SERRANILOS, Pilar Martínez Gómez. Updating the biological interest of *Valeriana officinalis*'. **Mediterranean Botany**, v. 42, p. e70280, 2021.

SANTI, Renata Ferreira De; ESQUIVI, Eli César. O uso da *Valeriana officinalis* no tratamento de transtornos de ansiedade. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1. 2021.

SANTOS, Raiana Da Silva; SILVA, Sueleide De Souza; VASCONCELOS, Tiberio Cesar Lima De. Aplicação de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 52060-52074. 2021.

SHEKHAR, Harshith Chandra; JOSHUA, Lincy; THOMAS, Jestin Vijayan. Standardized Extract of *Valeriana officinalis* Improves Overall Sleep Quality in Human Subjects with Sleep Complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. **Advances in Therapy**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 246-261, 30 out. 2023.

SHINJYO, Noriko; WADDELL, Guy; GREEN, Julia. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, [S.L.], v. 25, p.1-31, 1 jan. 2020.

SILVA, Flávia Thays de Moura; FERREIRA, Débora; SANTANA, Gabryelle de Barros; SANTOS, Káren Mickaely Gonçalves; FRANÇA, Emmily Fabiana Galindo de. Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por SARS-COV-2. **Revista Fitos**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 541-550, 20 dez. 2022.

SILVA, Juliana da Conceição Da; SILVA, Aline Christine Ferreira Da; RABELLO, Paulo Henrique Gonçalves. *Valeriana officinalis*: Um cofator no tratamento da insônia e na melhora da depressão. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 9, p. 4153-4160. 2023.

SOLTANI, Ashkan; BAHRAMI, Farideh; BAHARI, Zahra; SHANKAYI, Zeinab; GRAILY-AFRA, Mehdi; SAHRAEI, Hedayat. The effects of Valerian on sleep spindles in a model of neuropathic pain. **Sleep Science**, [S.L.], v. 14, n. 02, p. 133-139, jun. 2021

VALENTE, Valéria; MACHADO, Daniela; JORGE, Susana; DRAKE, Christopher L.; MARQUES, Daniel Ruivo. Does valerian work for insomnia? An umbrella review of the evidence. **European Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 82, p. 6-28, maio 2024.

VIDAL, Ranulfo José Lindolfo; TOLEDO, Cleyton Eduardo Mendes de. *Valeriana officinalis* L., no tratamento da insônia e ansiedade. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 9, n. 1. 2014.

WATSON, Nathaniel F.; BADR, Mohammad. Safwan; BELENKY, Gregory; BLIWISE, Donald Loring.; BUXTON, Orfeu Melvin.; BUYSSE, Daniel; DINGES, David Franklin.; GANGWISCH, James; GRANDNER, Michael A. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: a joint consensus statement of the american academy of sleep medicine and sleep research society. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 06, p. 591-592, 15 jun. 2015.