

***Valeriana officinalis* no Controle da Ansiedade em Pessoas com HIV/AIDS**

Valeriana officinalis in the Control of Anxiety in People with HIV / AIDS

Valeriana officinalis en el control de la ansiedad en personas con VIH / SIDA

Nathana Ciniglia¹, Rossano Kepler Alvim Fiorelli²,
Lucia Marques Vianna³

1.Pós-graduanda, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2.Prof. Titular, Escola de Medicina e Cirurgia, Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

3.Profa. Titular, Escola de Nutrição / Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-degenerativas e Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Resumo

Introdução. A ansiedade é um dos importantes achados no curso do HIV/AIDS e em outras condições neuropsiquiátricas. A incidência de efeitos colaterais com medicamentos tradicionais, desperta o interesse acerca dos fitoterápicos. Assim, o objetivo desta revisão, é identificar a eficácia da *Valeriana officinalis* no controle da ansiedade e suas manifestações.

Método. Foi realizada uma busca em bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Cochrane, nos idiomas: português, espanhol, inglês e francês, publicados de 2000 a 2020.

Resultados. Os resultados apresentaram um total de 11 estudos, incluindo revisões, estudos clínicos e experimentais. A *Valeriana officinalis* teve ação ansiolítica e modulou a qualidade do sono sendo efetiva em diferentes grupos de indivíduos, inclusive os portadores de HIV/AIDS. Os mecanismos de ação propostos foram: ligação aos Receptores GABA tipo A, 5-Hidroxitriptamina e Adenosina, e redução do turnover de monoaminas. Achados também revelaram facilitação da conectividade cerebral. **Conclusão.** O conjunto de evidências sugere que esta planta pode ser uma estratégia alternativa no tratamento da ansiedade, inclusive para portadores de HIV.

Unitermos. HIV; Aids; *Valeriana officinalis*; Ansiedade

Abstract

Introduction. Anxiety is one of the important findings during HIV/AIDS and in other neuropsychiatric conditions. The incidence of side effects with traditional medicines, arouses interest about herbal medicines. Thus, the purpose of this review is to identify the effectiveness of *Valeriana officinalis* in controlling anxiety and its manifestations. **Method.** A search was carried out on databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medline, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Cochrane, in the languages: Portuguese, Spanish, English and French, published from 2000 to 2020. **Results.** The results presented a total of 11 studies, including reviews, clinical and experimental studies. *Valeriana officinalis* had anxiolytic action and modulated sleep quality, being effective in different groups of individuals, including HIV/AIDS carriers. The proposed mechanisms of action were binding to GABA type A receptors, 5-Hydroxytryptamine and Adenosine, and reduction of monoamine turnover. Findings also revealed facilitation of brain connectivity. **Conclusion.** The body of evidence suggests that this plant may be an alternative strategy in the treatment of anxiety, even for people with HIV.

Keywords. HIV; AIDS; *Valeriana officinalis*; Anxiety

Resumen

Introducción. la ansiedad es uno de los hallazgos importantes en el curso del VIH/SIDA y en otras afecciones neuropsiquiátricas. La incidencia de los efectos secundarios con las medicinas tradicionales despierta interés sobre las medicinas herbales. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es identificar la efectividad de *Valeriana officinalis* para controlar la ansiedad y sus manifestaciones. **Método.** Se realizó una búsqueda en bases de datos: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Medline, Scientific Electronic Library Online (Scielo) y Cochrane, en los idiomas: portugués, español, inglés y francés, publicado desde 2000 hasta 2020. **Resultados.** Los resultados presentaron un total de 11 estudios, incluidas revisiones, estudios clínicos y experimentales. *Valeriana officinalis* tuvo acción ansiolítica y calidad de sueño modulada, siendo efectiva en diferentes grupos de individuos, incluidos los portadores de VIH/SIDA. Los mecanismos de acción propuestos fueron: unión a receptores GABA tipo A, 5-Hidroxitriptamina y Adenosina, y reducción del recambio de monoaminas. Los resultados también revelaron la facilitación de la conectividad cerebral. **Conclusión.** El conjunto de evidencia sugiere que esta planta puede ser una estrategia alternativa en el tratamiento de la ansiedad, incluso para personas con VIH.

Palabras clave. VIH; SIDA; *Valeriana officinalis*; Ansiedad

Trabalho realizado na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 20/06/2020

Aceito em: 19/10/2020

Endereço de correspondência: Lucia M Vianna, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. R. Xavier Sigaud 290, térreo, Urca. CEP 22290-240. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Fone (021) 2295-8891. E-mail: nathciniqlia@gmail.com

INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma das manifestações mais comumente relatadas por indivíduos expostos a constante estresse e/ou naqueles portadores de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), síndrome do pânico, depressão, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), e acompanha outras patologias. Em relação a isso, portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), apresentam como alteração psicológica mais comum a ansiedade, que gera grande impacto sobre a vida pessoal, social e ocupacional, além de contribuir para a baixa adesão ao tratamento farmacológico^{1,2}. Assim, os cuidados clínicos estão cada vez mais confrontados com as comorbidades

psiquiátricas, sendo que a ansiedade e a depressão podem alcançar 50% na taxa de prevalência de transtornos psiquiátricos nesta população³.

Apesar da ansiedade ser considerada como uma reação natural, suas repercussões podem se tornar negativas, principalmente para pacientes em tratamento clínico da doença, pois influenciam na qualidade de vida^{4,5}. Igualmente comprometida fica a adesão ao principal tratamento da doença: a terapia com antirretroviral (TARV). Um estudo brasileiro ressaltou que a adesão ao tratamento é significativamente menor em pacientes com transtorno de ansiedade⁶. Com o quadro de ansiedade e depressão, os pacientes muitas vezes são tomados por pensamentos negativos, insônia, pesadelos, isolamento social, contribuindo ainda mais para a não adesão ao tratamento, ocasionando uma baixa imunidade e aumento da resposta virológica^{4,5}.

Importante estudo longitudinal, também realizado no Brasil, evidenciou que a ansiedade grave foi a grande responsável pela não adesão à TARV durante o período de acompanhamento, tendo como consequência a progressão da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* – AIDS)⁷. A ansiedade, muitas vezes se manifesta na época do diagnóstico⁸, porém, muitos pacientes podem desenvolver os sintomas mais tardiamente³.

De uma forma geral, a literatura indica que a ansiedade está dentre os transtornos psiquiátricos mais

prevalentes em pacientes portadores de HIV em TARV^{3,5,7,9}. Acredita-se que muitos indivíduos não têm sequer a percepção da ansiedade e rapidamente desenvolvem a depressão. Associado a isso, o tratamento antirretroviral também pode agravar esse quadro¹⁰.

Várias estratégias medicamentosas têm sido empregadas, tais como: citalopram, sertralina e benzodiazepínicos (BDZs)¹¹. Porém, os constantes relatos de efeitos colaterais destas drogas¹²⁻¹⁵, vem despertando o interesse pelas investigações acerca de terapias alternativas, dentre elas a Fitoterapia. A diversidade de plantas medicinais, igualmente estimula essa área de investigação. Em relação a isso, destaca-se a *Valeriana officinalis*, uma planta herbácea, pertencente à família Valerianaceae, originária da América do Norte, Ásia e Europa, a qual vem sendo atribuída ação ansiolítica¹⁶ e não raramente é usada sem prescrição. Assim, esta revisão tem como objetivo principal reunir as evidências que possam fundamentar o uso da *Valeriana officinalis* no controle da ansiedade destacando seus mecanismos de ação.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa com a pergunta norteadora da pesquisa: "Quais os mecanismos da ação ansiolítica da *Valeriana officinalis* e se a mesma pode ser uma estratégia no tratamento da ansiedade do paciente HIV/AIDS?", com busca de estudos nos idiomas: português,

espanhol, inglês e francês, publicados de 2000 à 2020, nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Cochrane, usando as palavras-chave: *HIV, AIDS, Valeriana officinalis, Anxiety*.

Nesta estratégia de busca, cada termo foi cruzado individualmente com o outro de forma que garantisse a inclusão de todos os artigos relacionados ao tema. Foram pesquisadas também as listas de referências a fim de identificar artigos relevantes eventualmente não encontrados na busca.

Na primeira avaliação, feita pelos dois autores, de forma independente, foram observados os títulos dos resumos e excluídos: aqueles que não tratavam do tema específico: *Valeriana officinalis* na ansiedade, assim como, os resumos que não disponibilizassem os artigos na íntegra e/ou artigos em outro idioma fora dos selecionados. Teses, Dissertações, Monografias, Cartas ao Editor, também foram excluídos.

Na segunda avaliação, após a leitura dos artigos, foram também excluídos aqueles que não apresentaram descrição detalhada da metodologia e dos resultados. O fluxograma sintetiza os achados oriundos da estratégia de busca aplicada, e os resultados extraídos dos artigos selecionados foram apresentados por distribuição de frequência ou tabulados.

RESULTADOS

Foram onze artigos selecionados (Figura 1) que, por tipo de estudo, representaram: ensaios experimentais (27,27%), clínico randomizados (36,36%) e revisões (36,36%). As revisões incluídas também descreveram achados de estudos transversais, revisões narrativas, sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Dentre os mecanismos de ação para a atividade ansiolítica da *Valeriana officinalis*, identificados ou sugeridos, 63,63% apontaram o sistema GABAérgico; e 36,36% outros mecanismos (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma de estratégia de busca.

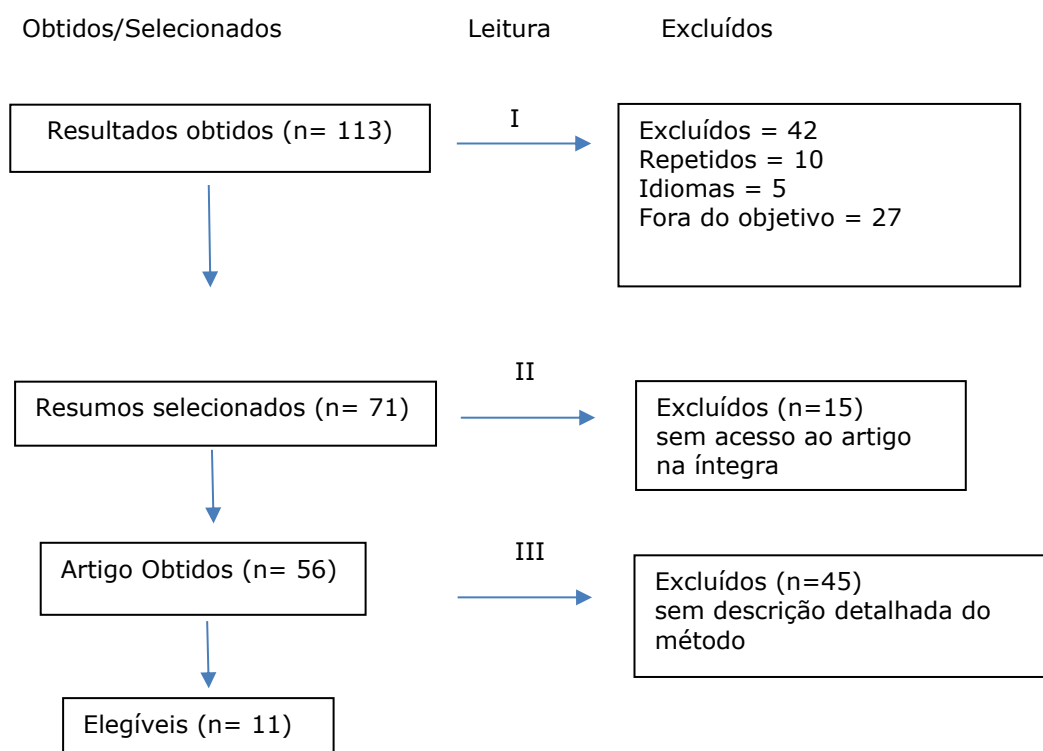


Tabela 1. Caracterização dos estudos selecionados e os prováveis mecanismos de ação associados aos efeitos da *Valeriana officinalis*.

| Autor / Ano | Desenho de estudo | Método | Amostra | Resultados |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| Savage 2018 ¹⁷ | Revisão sistemática | Reuniram ensaios com fitoterápicos e/ou fitoconstituintes | Animais de laboratório, estudos in vitro e Ensaios clínicos randomizados | Ensaios experimentais in vitro e in vivo e ensaios clínicos randomizados indicaram efeito ansiolítico da <i>Valeriana officinalis</i> , que foi associado a receptores GABA tipo A |
| Murphy 2010 ²² | Experimental | Os animais divididos em cinco grupos, receberam veículo: álcool ou água (controles) e, os tratados receberam: Diazepam; ácido valerênico ou ácido valerênico-combinado ao GABA | Ratos adultos (n=50) | Houve redução significativa no comportamento ansioso nos grupos tratados com ácido valerênico e diazepam em comparação aos controles. A ação da valeriana foi atribuída ao sistema GABAérgico |
| Pakseresht 2011 ²⁷ | Randomizado duplo-cego | Grupo tratado com cápsula do extrato de <i>Valeriana officinalis</i> e pó de talco (750 mg/dia) n=16 Grupo Placebo - recebeu apenas pó de talco n=17 Duração de oito semanas | Pacientes ambulatoriais adultos que atenderam aos critérios do DSM-IV-TR para TOC, com base na entrevista clínica estruturada. | Foi encontrada diferença na redução da ansiedade entre os grupos extrato e o placebo. Mecanismos de ação: Receptores GABA, Adenosina e Serotonina |
| Mineo 2017 ²⁸ | Randomizado | Tratamento com 900 mg de <i>Valeriana officinalis</i> em dose única, ou placebo | Indivíduos saudáveis (n=15) | Dose única de Valeriana, modulou os circuitos facilitadores intracorticais |
| Trauner 2008 ²¹ | Ensaio experimental utilizando <i>Xenopus laevis</i> oocytes | Extração de ácido valerênico (VA) e acetoxivalerênico (AVA); determinação do conteúdo em diferentes soluções: apolar, polar; e estudo de eletrofisiologia | Oócitos de Sapos | Com extratos apolares, foi observada ação do VA, via receptores GABA tipo A |
| Hadley 2003 ¹⁹ | Revisão bibliográfica | Avaliou trabalhos que investigaram os efeitos ansiolíticos e sobre o perfil do sono | Adultos | Houve atenuação da ansiedade e melhora da latência e qualidade do sono. Mecanismo de ação foi associado ao sistema GABAérgico |
| Schroeck 2016 ¹⁸ | Revisão bibliográfica | Reuniu estudos que avaliaram os efeitos sobre ansiedade e sono | Jovens e Idosos | Os resultados foram dependentes da idade, sendo mais potente em jovens. Em idosos os achados foram contraditórios. |
| Roh 2019 ²⁹ | Randomizado, duplo cego | Os participantes receberam extrato de <i>Valeriana officinalis</i> (VRE) (100 mg) ou um placebo três vezes ao dia. As alterações funcionais da conectividade cerebral foram medidas como coerência do EEG nas bandas de frequência alfa e teta | Voluntários que sofriam estresse psicológico (n=64) | Os resultados indicam que o extrato de Valeriana reduz a ansiedade e altera a conectividade cerebral funcional |
| Motaharh 2017 ³⁰ | Randomizado e controlado por placebo | Pacientes divididos em dois grupos: valeriana (n=25) e placebo (n=26). Os pacientes receberam valeriana (530 mg) ou placebo todas as noites 60' antes de dormir por 4 semanas | Pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de TARV (Efavirenz) | Melhora do sono e ansiedade do grupo valeriana comparado com placebo. Mecanismo de ação associado ao GABA |
| Jung 2015 ²³ | Experimental | Ácido valerênico (VA) foi administrado 1x ao dia por três semanas em doses: 0,2, 0,5 e 1,0 mg/kg, para investigar o tempo de imobilidade e os níveis de Serotonina e Norepinefrina | Camundongos (n=15) | Foi observado que doses de VA de 0,5 e 1,0 mg/kg, resultaram em diminuição do tempo de imobilidade e do turnover de monoaminas |
| Faustino 2010 ²⁰ | Revisão | Estudo clínico-randomizado com extrato de Valeriana | Adultos (n=12) com TAG | Resultados não conclusivos |

DISCUSSÃO

O presente trabalho, apresentou revisões sistemáticas que, em geral, foram bem abrangentes e discutiram aspectos da farmacodinâmica da *Valeriana officinalis*, os diferentes mecanismos de ação associados a seu efeito ansiolítico, e, sua eficácia no controle dos distúrbios do sono. Um achado importante, confirma o efeito ansiolítico da *Valeriana officinalis* em indivíduos com ansiedade induzida por estresse, em portadores de transtorno obsessivo compulsivo, e nos portadores de HIV, reportando no total 118 casos. Os ensaios com modelos animais também revelaram efeito ansiolítico da Valeriana; e os autores indicaram o ácido valerênico como princípio ativo e o mecanismo de ação foi associado aos receptores GABA tipo A¹⁷.

Outra revisão, confirmou o efeito ansiolítico da Valeriana, mas concluiu que a população idosa foi menos responsiva ao tratamento; o que foi atribuído à vieses metodológicos tais como: curto tempo de tratamento e/ou acompanhamento para avaliar os desfechos; ou ainda devido ao reduzido tamanho da amostra que variou entre 10 à 16 casos. Como mecanismos de ação, citaram: a inibição da recaptação do GABA e/ou aumento de sua liberação e ação agonista parcial aos receptores de adenosina e serotonina¹⁸.

Há estudos que confirmaram que o ácido valerênico é o princípio ativo da *Valeriana officinalis* mas sugeriram que os outros constituintes da planta como: valepotriatos, compostos fenólicos e aminoácidos: GABA e arginina, atuem

em sinergismo para alcançar o efeito clínico¹⁹. Os autores, reunindo ensaios clínicos randomizados, inclusive um estudo multicêntrico, que no total alcançaram uma amostra de 364 indivíduos, também observaram que a Valeriana foi mais efetiva melhorando a latência e qualidade do sono, naqueles indivíduos que se declararam com “dificuldades” no sono. Enfatizaram que o efeito é alcançado após, pelo menos, duas semanas de tratamento. Em relação ao controle da ansiedade, a revisão reuniu trabalhos que atingiram no total uma amostra de 138 pacientes, e, concluíram que ambos os efeitos: ansiolítico e modulação do sono foram associados ao mecanismo GABAérgico¹⁹.

Por outro lado, um estudo clínico randomizado com doze indivíduos, não foi conclusivo quanto ao efeito ansiolítico da Valeriana. Entretanto, os autores sugeriram que o número reduzido da amostra possa ter contribuído para esse resultado. Além disso, o extrato utilizado não continha o ácido valerênico que, na maioria dos trabalhos, é considerado o princípio mais ativo²⁰.

Dentre os estudos experimentais selecionados, um ensaio com oócitos de *Xenopus laevis*, usando um método clássico de estudo da eletrofisiologia, chamado: *patch clamp*, revelou aumentado influxo de íons Cloro e consequente hiperpolarização da membrana, com as amostras apolares de extrato de Valeriana. Os autores atribuíram esta ação ao princípio ativo: ácido valerênico e o mecanismo efector via receptor GABA tipo A²¹. Em ensaio com roedores²², o efeito ansiolítico do extrato de Valeriana também foi atribuído ao

Sistema GABAérgico; e, relataram efeito ansiolítico, com ácido valerênico isolado ou associado ao GABA exógeno, similar ao grupo tratado com diazepam.

Em outro estudo experimental, a ação ansiolítica da Valeriana em roedores submetidos a estresse físico, traduzida pela diminuição do tempo de imobilidade, foi dose-dependente e seu mecanismo de ação associado à redução do turnover de monoaminas: serotonina e norepinefrina o que resultou em diminuição de seus metabolitos: ácido 5-hidroxiindol acético e 3 metil-4-hidroxifeniletilenoglicol respectivamente²³. O teste em campo aberto, usado pelos autores, é frequentemente empregado para avaliar o comportamento de animais.

Quando o roedor é colocado em lugar aberto, um tempo aumentado de sua imobilidade pode revelar desespero e ansiedade; entretanto, ao ser submetido a uma droga ansiolítica, observa-se um aumento no número de deambulações diminuindo o tempo de imobilidade²⁴. No estudo com roedores²³, o efeito ansiolítico do extrato da raiz da Valeriana foi associado a aumentada disponibilidade da serotonina. Em relação a isso, embora esse neurotransmissor possa ter um efeito ambíguo, foi identificado que a atuação da serotonina depende do sítio inervado: a via serotoninérgica que inerva a amígdala intensifica o medo e a ansiedade; mas ao inervar a matéria cinzenta periaquedutal dorsal inibirá o comportamento defensivo, a ansiedade e os ataques de pânico²⁵. Além disso, a utilização de inibidores da recaptação de serotonina e

norepinefrina também vem sendo empregada na prática clínica²⁶.

Dentre os ensaios clínicos randomizados, estudos avaliaram a ansiedade associada ao transtorno obsessivo compulsivo em 31 pacientes, e reportaram efeito benéfico do tratamento com doses de 765mg/dia durante oito semanas²⁷. Os autores destacaram a ausência de alteração da libido, queixa comumente associada aos medicamentos tradicionalmente usados. A observada presença de náuseas, xerostomia, constipação ou cefaleia não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e tratados. Tais efeitos, ocorridos nos primeiros dias de tratamento, não foram apresentados na totalidade dos indivíduos. Além disso, tiveram remissão espontânea e, portanto, não causaram interrupção do tratamento. Embora os autores não tenham identificado o mecanismo de ação da Valeriana, concluíram sugerindo o sistema GABAérgico²⁷.

A administração da Valeriana, à indivíduos sem queixa de ansiedade, em dose única: 900mg, foi capaz de modular circuitos corticais, sugerindo mais uma propriedade desta planta²⁸. Nesse estudo, os autores avaliaram o estado de excitabilidade do córtex cerebral através da estimulação magnética transcraniana (EMT), técnica também usada em neurobiologia e na terapia da ansiedade resistente, na dor neuropática, dentre outras aplicações. Na realidade, a Valeriana ao favorecer os circuitos intracorticais, provavelmente inibiu o influxo excitatório para o córtex,

favorecendo as sinapses inibidoras, o que, de certa forma, não descarta sua atuação via sistema GABAérgico.

Pesquisadores também associaram a ação ansiolítica da Valeriana à modulação do circuito cortical²⁹. Segundo os autores, a administração de 300mg de Valeriana ao dia por quatro semanas, à voluntários com relato de stress psicológico, induziu um aumento significativo da coerência alfa na região frontal o que foi associado à atividade ansiolítica da Valeriana. Por definição, a análise de coerência (Coh) avalia o nível de covariância entre medidas espectrais obtidas por pares de eletrodos; e é muito usada na área clínica e nos estudos que investigam as interconexões das diferentes áreas cerebrais.

No que diz respeito ao público HIV, estudo recente avaliou o efeito da Valeriana sobre a ansiedade e distúrbios do sono que são observados em indivíduos HIV positivo e sob tratamento com efavirenz³⁰. Os autores observaram que, após quatro semanas de tratamento, com dose diária de 530mg, as respostas à específicos questionários, que avaliam a ansiedade e sono, revelaram significativa atenuação da ansiedade e melhora da qualidade do sono, caracterizada pela diminuição: das interrupções do sono, do tempo de latência e importante regressão de pensamentos suicidas, quando comparado ao grupo controle. Destacaram também a importância desses achados uma vez que não há relatos de dependência à Valeriana, como evidenciado com benzodiazepínicos. Ao mesmo tempo, relataram que a ocorrência de efeitos colaterais como náuseas e tontura foi

também observada no grupo não tratado, e, ocorreu nos primeiros dias do ensaio, sendo resolvida espontaneamente não resultando em interrupção da investigação. Os autores sugeriram como mecanismos de ação: a ligação do ácido valerênico aos receptores GABA tipo A e aos receptores 5-hidroxitriptamina 2A.

Em consonância com os demais investigadores, os autores também enfatizaram a importância da administração da Valeriana pelo menos 60' antes da hora que habitualmente o paciente dorme, uma vez que estudos farmacocinéticos demonstraram que o ácido valerênico atinge níveis séricos máximos após 60' da ingestão do extrato de Valeriana³¹.

CONCLUSÃO

Esta revisão reuniu evidências sobre o efeito ansiolítico da Valeriana que, na maioria dos estudos, foi atribuído ao princípio ativo mais descrito: o ácido valerênico. Ao mesmo tempo, os estudos confirmaram como mecanismos de ação: a associação com os Receptores: GABA tipo A, 5-Hidroxitriptamina 2A e Adenosina A1. Adicionalmente surgiram outras hipóteses como a redução do *turnover* de monoaminas e interessantes relatos de atuação da Valeriana sobre a conectividade cerebral, trazendo perspectivas para outras pesquisas.

Embora o eixo temático do objetivo desta revisão tenha sido a investigação acerca da atividade ansiolítica da

Valeriana officinalis, grande parte dos estudos contribuíram para o aumento de nosso conhecimento acerca das propriedades deste fitoterápico, à medida que identificaram sua ação benéfica no controle das alterações do sono, comumente presentes nas queixas de pacientes com ansiedade e dos indivíduos HIV positivo. Este efeito foi atribuído a ligação do ácido valerênico aos receptores de Adenosina tipo A1.

Por fim, apesar de raros registros de efeitos colaterais, que, aparentemente, não afetaram a tolerância a esse fitoterápico, houve um certo consenso na prescrição da *Valeriana officinalis* em doses que variaram de 300 à 600mg/dia para o tratamento da ansiedade leve e média, bem como para o tratamento da insônia.

REFERÊNCIAS

1. Calvetti PÜ, Giovelli GRM, Gauer GJC, Moraes JFD. Níveis de Ansiedade, Estresse Percebido e Suporte Social em Pessoas que Vivem com HIV/Aids. *Psic Teor Pesq* 2016;32:324-17.
<https://dx.doi.org/10.1590/0102.3772e324317>
2. Junqueira P, Bellucci S, Rossini S, Reimão R. Women living with HIV/AIDS: sleep impairment, anxiety and depression symptoms. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:817-20.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000600008>
3. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:721-8.
<https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.721>
4. Seidl EMF, Melchíades AF, Farias V, Brito A. Pessoas vivendo com HIV/aids: Variáveis associadas à adesão ao tratamento antirretroviral. *Cad Saúde Pública* 2007;23:2305-16.
<https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001000006>
5. Seidl EMF, Faustino QM. Pessoas Vivendo com HIV/aids: Possibilidades de atuação da psicologia. In: Seidl EMF, Miyazaki MCOS (Eds.). *Psicologia da saúde: Pesquisa e atuação profissional no*

contexto de enfermidades crônicas. Curitiba: Editora Juruá. 2014, p. 21-54.

6.Galvão MTG, Gir E, Fiuza MLT, Cunha GH, Reis RK. Níveis de ansiedade e depressão e adesão aos antirretrovirais de pessoas com HIV/AIDS. 17º. Seminário Nacional de Pesquisa em Enfermagem - SENPE. Natal, 2013.

http://www.abeneventos.com.br/anais_senpe/17senpe/pdf/0424co.pdf

7.Campos LN, Guimarães MDC, Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for non - adherence to antiretroviral therapy in Brazil AIDS and Behavior. AIDS Behav 2010;14:289-99. <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9435-8>

8.Fulk LJ, Kane BE, Phillips KD, Bopp CM, Hand GA. Depression in HIV-infected patients: allopathic, complementary, and alternative treatments. J Psychosom Res 2004;57:339-51.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.019>

9.Silva SFR, Pereira MRP, Motta RN, Ponte MF, Ribeiro IF, Costa PFTF, et al. Aids no Brasil: Uma epidemia em transformação. Rev Bras Anál Clín 2010;42:209-12.

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=568099&indexSearch=ID>

10.Nogueira GS, Seidl EMF. Associação entre percepção de doença e ansiedade, depressão e autoeficácia em pessoas com HIV/Aids. Temas Psicol 2016;24:595-608. <http://dx.doi.org/10.9788/TP2016.2-12>

11.Drury A, Gleadow WS, Gilfillan S, Ahrens J. HIV and mental illness in Malawi and the neuropsychiatric sequelae of efavirenz. Malawi Med J 2018;30:40-5. <http://dx.doi.org/10.4314/mmj.v30i1.9>

12.Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, García-Viejo MA, Peri JM, et al. Preliminary data of a prospective study on neuro-psychiatric side effects after initiation of efavirenz. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:336-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200108010-00003>

13.Jena A, Sachdeva RK, Sharma A, Wanchu A. Adverse drug reactions to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral regimen: A 24-week prospective study. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2009;8:318-22. <http://dx.doi.org/10.1177/1545109709343967>

14.Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1,033 HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2002;3:279-86. <http://dx.doi.org/10.1310/3q91-yt2d-but4-8hn6>

15.Rihs TA, Begley K, Smith DE, Sarangapany J, Callaghan A, Kelly M, et al. Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: A cross-sectional case control study. HIV Med 2006;7:544-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00419.x>

16.Secchi P, Virtuoso S. O Efeito da Valeriana no Tratamento da Insônia. Visão Acadêmica 2012;13:85-106. <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v13i1.30025>

- 17.Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: a systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytother Res* 2018;32:3-18.
<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5940>
- 18.Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, *et al.* Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016;38:2340-72.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>
- 19.Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician* 2003;67:1755-8.
- 20.Faustino TT, Almeida RB, Andreatini R. Plantas medicinais para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão de estudos clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:429-36.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010005000026>
- 21.Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med* 2008;74:19-24.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-993761>
- 22.Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010;17:674-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.020>
- 23.Jung HY, Yoo DY, Nam SM, Kim JW, Choi JH, Yoo M, *et al.* Valerenic Acid Protects Against Physical and Psychological Stress by Reducing the Turnover of Serotonin and Norepinephrine in Mouse Hippocampus-Amygdala Region. *J Med Food* 2015;18:1333-9.
<https://dx.doi.org/10.1089/jmf.2014.3412>
- 24.Vianna LM. Manual de Fisiologia Experimental. São Caetano do Sul: Yendis Editora, 2009.
- 25.Hetem LAB, Viana MB, Guimarães FS, Graeff FG. Papel dual da serotonina na ansiedade. *Rev Abp-Abal* 1996;18:56-76.
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=226256&indexSearch=ID>
- 26.Amnar G, Naja WJ, Pelissolo A. Treatment-resistant anxiety disorders a literature review of drug therapy strategies. *Encephale* 2015;41:260-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2013.11.002>
- 27.Pakseresht S, Boostani H, Sayyah M. Extract of Valerian Root (*Valeriana Officinalis* L.) vs. Placebo in Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Double-Blind Study. *J Complem Integ Med* 2011;8:article 32. <https://dx.doi.org/10.2202/1553-3840.1465>
- 28.Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E, *et al.* Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiol* 2017;75:46-51.
<https://dx.doi.org/10.1159/000480053>
- 29.Roh D, Jung JH, Yoon KH, Lee CH, Kang LY, Lee SK, *et al.* Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2019;1-10. <https://doi.org/10.1002/ptr.6286>
- 30.Motahareh A, Khalili H, Abbasian L, Ghaeli P. Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Ann Pharmacother* 2017;51:457-64. <https://dx.doi.org/10.1177/1060028017696105>
- 31.Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED, Templeton IE, Vitiello MV. Pharmacokinetics of valerenic acid after administration of valerian in healthy subjects. *Phytother Res* 2005;19:801-3. <https://doi.org/10.1002/ptr.1742>