

Débora P Veloso^{1,3}, Paula Guidini^{1,4}, Raffael M Comério^{1,5} & Ary G Silva^{2,6}

Plantas utilizadas em fitomedicamentos para os distúrbios do sono.⁷

Plants used as phytomedicines in sleep disorders.

Resumo A ansiedade e os diferentes graus de distúrbio do sono atingem grande parte da população, representando assim demandas importantes para o uso de fitoterápicos. Entre eles, estão disponíveis evidências para a utilização dos extratos de camomila, valeriana, passiflora, kava-kava e melissa. Há os que apresentam atividade hipnótica e sedativa, outros em que é observada uma diminuição significativa em latência de sono, outros como antidepressivos, mas, de uma maneira geral, mas todos contribuem para a melhoria da qualidade do sono. Ainda há prospecções feitas na fase pré-clínica em relação ao extrato de lúpulo que tem evidenciado a capacidade de prolongar o tempo de sono induzido pelo pentobarbital, sem afetar a latência do sono, e de atuar como antidepressivo. Os frutos de *Heteropterys glabra* também têm sido investigados quanto à ação sedativa e ansiolítica, buscando confirmações para a indicação habitual de uso tradicional. Há resultados clínicos promissores para as associações de camomila e passiflora, de valeriana e melissa, de valeriana e lúpulo e de angélica e camomila. A busca de recursos terapêuticos fitoterápicos para os distúrbios do sono se fundamenta na necessidade de contornar os fortes efeitos colaterais da farmacoterapia usual, entre eles, o efeito residual do sono. Por isto, medidas não farmacológicas devem ser tentadas antes de se recorrer à terapia farmacológica clássica.

Palavras-chave *Matricharia camomilla*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Piper methysticum*, *Melissa officinalis*, *Humulus lupulus*, *Heteropterys glabra*.

Abstract The anxiety and the different levels of sleep disorders affect a large proportion of human population, consisting of a relevant demand for phytotherapeutic medicines. Among them, there available evidences for the use of extracts of chamomile, valerian, passiflora, kava, and melissa. Some of them acts as hypnotics and sedatives, and in some others, a significant reduction of sleep latency is observed, but all of them contribute, in some way, to the improvement of sleep quality. There still are some prospecting evaluations at pre-clinic phase with the hops extract that suggest a capacity of extending pentobarbital-induced sleep without affecting sleep latency, and of acting as an anti-depressive agent. The fruits of *Heteropterys glabra* had also being investigated on their sedative and anxiolytic properties, searching for evidences that support their traditional use. There are consistent clinical evidences for some herbal associations, such as chamomile and passiflora, valerian and melissa, valerian and hops, and angelica and chamomile. This search for phytotherapeutic resources for sleep disorders is based on the needs of bypassing the strong collateral effects of the usual pharmacotherapy, mainly the residual sleep effect. Because of this, non-pharmacological trials must be done before the election of the classical pharmacotherapy.

Keywords *Matricharia camomilla*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Piper methysticum*, *Melissa officinalis*, *Humulus lupulus*, *Heteropterys glabra*.

Introdução

A busca de uma explicação para o processo do sono é antiga na humanidade. A mitologia grega entendia este evento biológico como um mundo regido por *Hypnos*, o irmão gêmeo de *Thanatos*, o deus da morte, filhos de *Nyx*, a deusa da noite. *Hypnos*, o deus do sono, dormia eternamente no fundo de uma caverna escura onde o sol nunca brilhava cercado de canteiros de papoula e onde corria *Lethe*, o rio do esquecimento. *Hypnos* gerou *Morpheu*, o deus que governava os sonhos, moldando as formas humanas que nele apareciam. Quando em 1803 um

1 Escola Superior São Francisco de Assis - ESFA. Rua Bernardino Monteiro, 700. Bairro Dois Pinheiros, Santa Teresa, ES. CEP 29650-000.

2 Centro Universitário Vila Velha - UVV. Rua Comissário José Dantas de Melos, 21, Boa Vista, Vila Velha, ES. CEP 29101-770.

3 velosopecanha@yahoo.com.br

4 p_guidini@hotmail.com

5 raffaelmc_10@hotmail.com

6 arygomes@uvv.br

7 Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da ESFA.

farmacêutico isolou o alcalóide ativo do ópio, chamou-o de *morphiun*, numa alusão a Morfeu. Este nome foi em seguida mudado para morfina recebendo a terminação padrão de outros alcalóides como a cafeína, atropina e a cocaína (Silva, 2000; Vale, 2002; Moreno, 2004; Viegas Jr. et al., 2006).

Os conhecimentos sobre o ciclo vigília-sono desenvolveram-se a partir da década de 30, quando utilizaram a eletroencefalografia. O sono foi inicialmente descrito como um processo unitário e passivo, composto por estágios, cada um com características próprias. Esse conceito do sono unitário perdurou até a década de 50, quando observaram a existência de um outro estado de sono caracterizado por ativação cortical e surtos de movimentos oculares rápidos. A partir desse estudo o sono passa a ser considerado como um processo composto por dois estados biológicos distintos. Nos anos seguintes, verificaram que neste processo os dois estados de sono alternam-se ciclicamente, além de associar os sonhos com os movimentos oculares rápidos (Correia & Alves 2002).

Embora não se tenha desvendado completamente o papel indispensável do sono na sobrevivência dos seres vivos, sabe-se cada vez mais sobre sua estrutura. Observando-se uma pessoa dormindo, tem-se a idéia de que o sono representa um estado único, monótono e, sobretudo, impenetrável. O sono era considerado assim, pois não havia método capaz de avaliar o que ocorria internamente com a pessoa dormindo (Siegel, 2003; Winson, 2005).

Nervosismo, dificuldades para dormir e insônia afetam aproximadamente um quinto da população e são indicadores muito comuns para o uso de alguns fitoterápicos. Muitas queixas sobre problemas de sono aumentam com a idade, e as mulheres são afetadas mais freqüentemente que os homens. A insônia não tratada ou tratada de maneira inadequada está associada com um risco aumentado de vários distúrbios físicos e mentais, inclusive depressão. Portanto, os distúrbios do sono requerem intervenção terapêutica, mas considerando os fortes efeitos colaterais e reações adversas, deve-se da farmacoterapia atual, medidas não farmacológicas devem ser tentadas antes de se recorrer à terapia farmacológica clássica. Hoje se observa o espaço promissor para o uso de fitoterápicos no tratamento do distúrbio do sono e a procura de plantas medicinais está crescendo, devido aos resultados obtidos na sua utilização (Schulz et al., 2002).

Neste contexto, este trabalho pretende reunir literatura que subsidie as decisões de utilização de fitoterápicos no tratamento dos distúrbios do sono.

Metodologia

A de pesquisa para essa revisão, baseou-se na

busca e revisão de artigos, em periódicos e sites de pesquisas científicas (Bireme, Scielo, Pubmed, Highwire), proporcionando embasamento referente aos estudos para obter informações que pudessem servir com evidências para o uso de fitoterápicos com indicação terapêutica para o tratamento dos distúrbios do sono.

Aspectos gerais do sono

Do ponto de vista comportamental, o sono já foi definido como um estado de responsividade ao meio ambiente. Nele são descritos padrões de ondas, obtidos por eletroencefalograma ou eletrocorticograma que, do ponto de vista neurofisiológico caracterizam os estados de sono e vigília. Quando uma transecção é feita no nível do mesencéfalo, há uma condição semelhante ao sono, caracterizada por um fenômeno de desativação da vigília que, por sua vez, é caracterizada como um estado ativo mantido pela chegada de aferências ao cérebro. O sono ocorre, portanto, quando essa chegada é interrompida (de Martino & Cipolla-Neto 2000).

Atualmente, o sono não é mais considerado um fenômeno passivo, muito menos um período de repouso ao sistema muscular, órgãos viscerais, sistema nervoso, e outros. Não é possível dizer exatamente qual é a função que o sono cumpre, mas sabe-se, no entanto, que todas as funções do cérebro e do organismo em geral estão influenciadas pela alternância da vigília com o sono. O sono hoje é estudado como um fenômeno ativo, visto que não se observa uma redução generalizada da descarga dos neurônios cerebrais, mas um aumento de forma notável das freqüências de descarga dos neurônios, chegando, inclusive, a níveis maiores do que os observados em vigília tranqüila (Correia & Alves, 2002; Winson, 2005).

O sono não é uma função do organismo, como o caso da digestão, mas um estado alterado da consciência com inúmeras funções, muitas das quais relacionadas à conservação de energia. Por definição, o sono é um estado comportamental reversível de desprendimento e inconsciência (Siegel, 2003; Winson, 2005).

No momento, a melhor abordagem para explicar a consciência, objetivando compreender a sua suspensão durante o sono, consiste em tentar descobrir os chamados correlatos neurais de seus processos no cérebro, mais diretamente responsáveis pela consciência. De um ponto de vista objetivo, o cérebro é relativamente compreensível, onde, ao visualizarmos algo, em um único instante ocorrem vários processamentos entre diferentes áreas do cérebro em que fótons atingem a retina, sinais elétricos passam pelo nervo óptico fazendo com que possamos reagir com um sorriso, uma expressão ou um comentário. Mas há também

um aspecto subjetivo onde estamos conscientes no que estamos visualizando, vivenciando diretamente as imagens, tendo impressões vividas das cores, formas podendo sentir emoções e formar pensamentos. Juntos essas experiências formam a consciência (Chalmers, 2005).

O principal instrumento para as descobertas sobre o sono foi um exame chamado polissonografia. Graças a ela, reconhece-se hoje que o sono não é um estado homogêneo, havendo dois estados distintos para ele. O sono mais surpreendente, e o último a ser descoberto, é o sono em que ocorrem movimentos rápidos dos olhos. Por suas iniciais em inglês, *rapid eye movements*, este sono é chamado de REM. Apesar de ocupar apenas 20% do sono de um adulto, o sono REM é tão importante que o restante é chamado de sono *non rapid eye movements* - NREM (Siegel, 2003).

A mediação química cerebral do sono

A maioria das funções do controle do organismo é feita pelo Sistema Nervoso Central - SNC, juntamente com o sistema endócrino - SE. O SNC é capaz de processar um número enorme de informações provenientes de diferentes órgãos sensoriais e determinar a resposta a ser executada pelo organismo. O modo de transmissão entre neurônios, no cérebro não é elétrico e sim carregado por neurotransmissores liberados na região pré-sináptica (de Martino & Cipolla-Neto 2000).

Na sinapse, um neurônio pré-sináptico libera neurotransmissores que passam pelo meio intercelular, até chegar aos receptores sinápticos dos neurônios pós-sinápticos, desencadeando um potencial de ação no segundo neurônio. Esses receptores interagem com o neurotransmissor, provocando uma alteração conformacional em algumas regiões da membrana. Um estímulo químico ou elétrico pode causar a migração das vesículas para a membrana e, conseqüentemente, a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (de Martino & Cipolla-Neto 2000).

Os terminais pré-sinápticos são regiões de neurônios ricos em duas estruturas internas importantes, as mitocôndrias e as vesículas sinápticas, essas que carregam os neurotransmissores. A produção de neurotransmissores a partir de seus precursores torna-se possível pela presença de enzimas específicas a custo de um dispêndio de energia, fornecida pelo ATP daí a importância das mitocôndrias, responsáveis pela produção do ATP (de Martino & Cipolla-Neto, 2000).

Para termos um sono reparador é necessário que a melatonina seja secretada adequadamente pela glândula pineal. Este neuro-hormônio é responsável pelo controle do ritmo de harmonia entre dia e noite, a luz e o escuro e, acredita-se, que apresenta como principal função regular o

sono. Esse hormônio é produzido a partir do momento em que fechamos os olhos. Na presença de luz, entretanto, é enviada uma mensagem neuro-endócrina bloqueando a sua formação, portanto, a secreção dessa substância é quase exclusivamente determinada por estruturas fotossensíveis, principalmente à noite, tendo sua maior produção entre 2:00 h e 4:00 h da manhã e esta produção aumentada produz o sono (Ballone, 2005; Poyares et al., 2005).

A melatonina é uma substância classificada como indolamina e tem como precursora a serotonina, um importante neurotransmissor. A via principal para a síntese da melatonina parte da retina e da glândula pineal, modificando a via de síntese da serotonina através de uma enzima, a serotonina-N-acetiltransferase. A melatonina circulante atuaria nos diversos sistemas do organismo preparando e induzindo o sono, sendo este o principal hormônio da pineal. A melhor produção deste hormônio se dá na adolescência e no adulto jovem, começando a decair após os 30 e 40 anos e na idade de 70 ou 80 anos a secreção do hormônio esta severamente diminuída, ou seja, quanto mais velha a pessoa ocorre diminuição na sua produção (Ballone, 2005; Poyares et al., 2005).

Os fitomedicamentos

Matricaria chamomilla L. (Asteraceae), a camomila

Com o extrato de camomila, foi observada uma diminuição significativa em latência de sono a uma dose de 300 mg/kg, aplicada em ratos com distúrbio do sono. Nenhum efeito significativo foi produzido sobre o tempo total de vigília, sobre o tempo de sono não-REM ou sobre o período de sono REM. O flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, a uma dose de 3 mg/kg mostrou um efeito antagônico significativo na redução da latência de sono induzido pelo extrato de camomila. Nenhum efeito significativo foi observado com relação à atividade de delta durante sono não-REM, evidenciando que o extrato de camomila exerce uma ação hipnótica pela atuação sobre receptores benzodiazepínicos (Shinomiya et al., 2005).

Melissa officinalis L. (Lamiaceae), a melissa ou erva-cidreira

Tem sido relatado que a administração de doses únicas de extrato de *M. officinalis* produz uma modulação de humor e melhoria do desempenho cognitivo, evidenciando atividades similares às que ocorrem quando fármacos se ligam a receptores muscarínicos e nicotínicos no SNC humano. Em ensaio controlado por placebo, a administração de doses únicas de 600, 1000 e 1600 mg de folhas secas de *M. officinalis* pode melhorar a performance cognitiva e o humor, ampliando o estado de calma dos pacientes avaliados (Kenedy et al., 2003).

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae), o maracujá

Para o maracujá, ao contrário do que se diz na cultura popular, não é o suco que provoca sonolência e tranquilidade nas pessoas, e sim as folhas que contêm flavonóides e alcalóides. O resultado final de sua atuação é como depressor inespecífico do SNC. O fitoterápico formulado a base de extrato padronizado de maracujá vem sendo indicado no tratamento de insônia, irritação, agitação e impaciência nervosa, sintomas comuns da vida moderna, cujo cotidiano é normalmente repleto de situações críticas: excesso de atividade, problemas financeiros, falta de descanso e lazer, problemas de relacionamento, entre outros (Larzelere & Wiseman, 2002).

O efeito sedativo do maracujá se dá pela sua atuação no SNC, prolongando o período do sono, aumentando os níveis de GABA, diminuindo as atividades das células nervosas no cérebro proporcionando relaxamento, utilizados em adultos e crianças acima de 3 anos promovendo melhor descanso a noite. Nenhum efeito significativo foi observado em relação tempo total vigília, ao período de sono não-REM e ao período de sono REM. (Larzelere & Wiseman, 2002; Shinomiya et al., 2005).

Piper methysticum G. Forst. (Piperaceae), a kava-kava

O rizoma e as raízes secas de *P. methysticum*, um arbusto nativo da Oceania são conhecidos por suas propriedades ansiolíticas e sedativas. O efeito do extrato de kava-kava no ciclo de dormir e acordar no distúrbio do sono em ratos, sugere que ele possa ser útil como um fitomedicamento para tratamento de insônia e ansiedade. Este extrato não só tem efeitos hipnóticos, mas também efeitos na melhoria da qualidade do sono (Ballone, 2003; Shinomiya et al., 2005).

Os efeitos do extrato de kava-kava em comparação com o flunitrazepam usando ratos no distúrbio do sono, a uma dose de 300mg/Kg, evidenciaram uma redução significativa da latência do sono em ratos, da mesma forma que o flunitrazepam (Ballone, 2003). A indicação do extrato de kava-kava para tratamento de insônia e ansiedade tem sido sustentada pelo fato dele produzir esta redução significativa da latência de sono. Nenhum efeito foi observado no tempo total de despertar e nem no período de sono não-REM. Apesar dos efeitos do extrato de kava-kava terem sido potencializados pelo flunitrazepam, a atuação do extrato não foi antagonizada pelo flumazenil, um inibidor benzodiazepínico clássico (Shinomiya et al., 2005).

Valeriana officinalis L. (Valerianaceae), a valeriana

O rizoma e as raízes secas de valeriana, uma antiga erva sedativa nativa da Europa e cultivada na Inglaterra e nos Estados Unidos, foram anteriormente utilizadas no tratamento de histerias e outros estados neuróticos, e são atualmente utilizadas para tratar distúrbios do sono (Paladini, 2002).

A valeriana é também considerada um dos melhores calmantes e antiespasmódicos do reino vegetal, produzindo excelente efeito contra as convulsões. Doses abusivas ou uso prolongado de seu extrato podem resultar em: agitação, cefaléia, dispepsia, vertigem, alteração na visão e audição, excitação mental, delírio, reação alérgica cutânea, alucinações, torpor, convulsões, morte por parada respiratória; o uso contínuo pode ser chamado valerianismo um estado emocional instável. Os extratos ativos de *V. officinalis* podem ser indicados em caso de insônia leve (Paladini, 2002).

O extrato de valeriana, avaliado quanto aos efeitos sobre o ciclo de sono e vigília em ratos com distúrbio do sono, levou a uma redução significativa em latência do sono que foi observada a dose de 1000 a 3000mg/Kg. Por outro lado, ele não apresentou nenhum efeito significativo em tempo de total vigília, ate mesmo a uma dose de 3000mg/Kg. O referido extrato a uma dose de 1000 a 3000mg/Kg mostrou um aumento significativo na atividade das ondas delta no sono não-REM (Shinomiya et al., 2005).

Investigado quanto a sua atuação no período de latência do sono, o extrato de valeriana produziu melhorias nas experiências subjetivas de sono quando administrada diariamente à noite por períodos de duas semanas, e parece ser uma escolha entre os sedativos e hipnóticos seguros em pacientes com insônia moderada. As evidências para eficácia da dose única ainda são contraditórias. A valeriana é também usada em pacientes com ansiedade moderada, mas os dados que apoiam esta indicação estão limitados (Hadley & Petry, 2003).

Numa avaliação de farmacologia clínica de fase III, em 18 estudos multicêntricos que examinam os efeitos da valeriana no sono de seres humanos, a maioria relatou efeitos positivos em parâmetros subjetivos. Entretanto, as avaliações objetivas do sono produziram resultados inconsistentes. Todos os estudos cobriram um curto período de tempo e foram informados poucos efeitos colaterais (Pallesen et al., 2002).

O ácido de valerênico e o marcador do extrato de valeriana que tem sido utilizado no tratamento da insônia. Buscando determinar mecanismos de ação para ele, tem sido modernamente usados os radiomarcadores. A partir daí, foi evidenciada uma forte afinidade pelos receptores 5-HT_{5a}, enquanto para os receptores 5-HT_{2b} a ligação foi bastante fraca. Foram reunidos resultados que o ácido valerênico é um novo agonista parcial dos receptores 5-HT_{5a} (Dietz et al., 2005).

As prospecções

Humulus lupulus L. (Cannabaceae), o hops

O extrato de *H. lupulus*, obtido em extrato de CO₂ como fluido supercrítico, testado quanto a sua atuação no SNC de ratos.

Tanto seu extrato bruto como a fração de α -ácidos puderam prolongar o tempo de sono induzido pelo pentobarbital, sem afetar a latência, corrigindo a perda do reflexo. Este efeito foi dose-dependente, a partir de uma dose mínima de 10 mg/kg. Esta ação sobre o sono ocorreu sem influenciar o comportamento motor de ratos. Este extrato também apresentou atividade antidepressiva (Zanoli et al., 2005).

Heteropterys glabra Hook. (Malpighiaceae).

Frutos de *Heteropterys glabra* são utilizados como sedativo e ansiolítico. Há indicativos de que o extrato etanólico da planta induziu uma redução da atividade motora e alterações de parâmetros do eletroencefalograma e de potenciais visualmente evocados, sustentando a possibilidade de que esta planta contenha substâncias ativas que atuem como ansiolíticos e sedativos e confirmando sua suposição habitual de o uso tradicional (Galiotta et al., 2005).

As associações

Em ratos com distúrbio do sono, os extratos de *M. chamomilla* e *P. incarnata* produziram atividades hipnóticas, sendo também observada uma diminuição significativa em latência de sono com extrato de camomila a uma dose de 300mg/Kg. O extrato de passiflora não mostrou nenhum efeito até mesmo em latência de sono, nem mesmo a uma dose de 3000mg/Kg. Nenhum efeito significativo foi observado com ambos os extratos quanto ao tempo de total vigília. O flumazenil, um antagonista dos receptores benzodiazepínicos, a uma dose de 3mg/Kg, mostrou um efeito antagônico significativo na redução em latência do sono induzido por extrato de camomila, ou seja, o extrato de camomila é uma erva que tem marcadores de ação benzodiazepínica como atividade hipnótica (Shinomiya et al., 2005).

Um medicamento composto de extratos de duas plantas de origem européia, a valeriana e a melissa, contém o ácido valerênico, uma substância sedativa que reduz o estresse, diminuindo a latência do sono e a quantidade de estágio I do sono não-REM, e aumenta a quantidade de ondas lentas em pacientes insones ou submetidos à fragmentação do sono (Paladini, 2002).

O extrato de valeriana associado ao do lúpulo na preparação Ze91019 tem sido utilizada como auxiliar na indução ao sono. Embora o mecanismo de ação de seus fitofármacos não seja bem entendido, estudos mais recentes indicam que os efeitos produzidos no SNC por esta associação poderiam acontecer por interação com o GABA e/ou com os sistemas cerebrais de melatonina e de adenosina. Num relato, a ligação de marcadores do extrato Ze91019 foi testada

para 14 subtipos de cinco classes de receptores centrais de dopamina, serotonina, melatonina, MCH e neuropeptídeo- γ . Puderam ser demonstradas afinidades por subtipos receptores de melatonina - ML1 e ML2 e serotonina - 5-HT₄e, 5-HT₆ e 5-HT₇ (Abourashed et al., 2004).

A associação de *Angélica sinensis* e *M. chamomilla*, o Climex®, tem sido indicada para o tratamento de sintomas do climatério. Numa avaliação clínica controlada com placebo, 55 mulheres em climatério foram divididas em dois grupos, umas receberam Climex® em cinco comprimidos mastigáveis diariamente entre refeições e o outro grupo recebeu placebos, na mesma posologia. A avaliação durou 12 semanas e houve uma diferença significativa entre o grupo teste e o grupo controle, em relação à diminuição em números e intensidade de fogachos de 90-96% contra 15-25%, respectivamente ($p < 0,001$). No grupo teste, houve uma resposta notável durante o primeiro mês de tratamento, 68% \pm 2% redução de fogachos durante o dia e 74% \pm 4% durante a noite, com um alívio marcado nas perturbações de sono e fadiga. Tratamento com Climex® parece ser efetivo para sintomas em menopausa sem efeitos adversos aparentes (Kupfersztain et al., 2003).

A combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina para tratar insônia foi avaliada num ensaio clínico aleatoriamente controlado por placebo. Um total de 184 adultos com insônia moderada foi avaliado, sendo 110 mulheres e 74 homens, com média de idade de 44,3 anos. Foram obtidas melhorias discretas de parâmetros subjetivos do sono com a combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina, mas poucas comparações de grupo com placebo alcançaram significação estatística. Os achados mostram um efeito hipnótico pequeno para esta combinação, quando comparada com o placebo. Sua aplicação levou a uma melhoria na qualidade do sono, com reflexos positivos sobre a qualidade de vida. Ambos os tratamentos se aparecem seguros e não produziram insônia de repercussão em descontinuação durante este estudo. Então, estudos indicam que uma combinação de valeriana-lúpulo e difenidramina poderiam ser suplementos úteis no tratamento de insônia moderada (Morin et al., 2005).

Considerações finais

Não se pode deixar de evidenciar que o nervosismo e a dificuldade para dormir atingem grande parte da população, representando demandas importantes para o uso de fitoterápicos. Entre eles, estão disponíveis evidências para os extratos de camomila, valeriana, passiflora, kava-kava e melissa. Há os que apresentam atividade hipnótica e sedativa, outros em que é observada uma diminuição significativa em latência de sono, outros como antidepressivos, mas, de uma maneira geral,

todos contribuem para a melhoria da qualidade do sono.

O extrato de camomila tem marcadores de ação benzodiazepínica, enquanto o de passiflora aumenta os níveis de GABA, diminuindo as atividades das células nervosas no cérebro proporcionando relaxamento. O extrato de kava-kava potencializa o sono induzido pelos benzodiazepínicos, mas como sua atuação não é antagonizada por um inibidor benzodiazepínico clássico, há necessidade de novas investigações para elucidar o mecanismo de ação. O extrato de melissa evidencia atividades similares às que ocorrem quando fármacos se ligam a receptores muscarínicos e nicotínicos no SNC humano.

Ainda há prospecções feitas na fase pré-clínica em relação ao extrato de lúpulo que tem evidenciado a capacidade de prolongar o tempo de sono induzido pelo pentobarbital, sem afetar a latência do sono, e de atuar como antidepressivo. Os frutos de *Heteropterys glabra* também têm sido investigados quanto a ação sedativa e ansiolítica, buscando confirmações para a indicação habitual de uso tradicional.

Apesar de inibidas pela legislação sanitária brasileira (ANVISA 2004), a literatura apresenta resultados clínicos promissores para as associações de camomila e passiflora, de valeriana e melissa, de valeriana e lúpulo e de angélica e camomila.

A busca de recursos terapêuticos fitoterápicos para os distúrbios do sono se fundamenta na necessidade de contornar os fortes efeitos colaterais da farmacoterapia, entre eles, o efeito residual do sono. Por isto, medidas não farmacológicas devem ser tentadas antes de se recorrer à terapia farmacológica.

Referências

- Abourashed EA, Koetter U & Brattström A (2004) *In vitro* binding experiments with a valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors **Phytomedicine** 11: 633-638.
- ANVISA (2004) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 48 de 16.03.2004. Dispõe sobre os registros de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União** 141: 39-41.
- Ballone GJ (2003) Fitoterápicos **PsiquWeb**, disponível em <<http://www.psiqweb.med.br/farmacofitot.html>> consultado em 16.10.2006.
- Ballone GJ (2005) Melatonina **Psiquweb**, disponível em <<http://www.psiqweb.med.br>>, consultado em 21.09.2006.
- Chalmers JD (2005) O enigma da consciência **Scientific American Brazil** 4: 42-49.
- de Martino MIMF & Cipolla-Neto J (2000) Repercussões do ciclo vigília-sono e trabalho em turnos em enfermeiras **Revista Ciência Médica** 8: 81-84.
- Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF & Farnsworth NR (2005) Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT_{5A} receptor *in vitro* **Molecular Brain Research** 138: 191-197.
- Galiotta G, Giuliani G, Loizzo A, Amat AG, Fumagalli AND, Of Feo V, Quaranta AND, Paladino L & Capasso A (2005) Neurophysiological studies of *Heteropterys glabra* Hook. & Arn. (Malpighiaceae) in DBA/2J mice **Journal of Ethnopharmacology** 97: 415-419.
- Hadley S & Pietry JJ (2003) Valerian **American Family Physician** 67: 1755-1758.
- Kennedy DO; Wake G; Savelev S; Tildesley NT; Perry EK; Wesnes KA & SCHOLEY AB (2003) Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties **Neuropsychopharmacology** 28: 1871-1881.
- Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R & Kaplan B (2003) The immediate effect of natural plant extract, *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report **Clinical Experimental and Obstetric Gynecology** 30: 203-206.
- Larzelere MM, Wiseman P (2002) Anxiety, depression and insomnia. **Primary Care** 29:339-360.
- Morin CM, Koetter U, Bastien C, Mercadoria JC & Wooten V (2005) Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Sleep** 28: 1465-1471.
- Paladini AC (2002) Descubrimiento de nuevas sustancias activas en la ansiedad, el estrés y el sueño. **Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires** 80:265-279.
- Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH & Skjerve A (2002) *Valeriana* som sovemiddel? **Tidsskrift for den Norske Laegeforening** 122: 2857-2859.
- Poyares D, Pinto RL, Tavares S & Vieira BS (2005) Hipnoindutores e insônia. **Revista Brasileira Psiquiatria** 27: 2-7.
- Schulz R, Hänsel VE & Tyler V (2002) Agitação e distúrbios do sono. In: **Fitoterapia Racional**, um guia de fitoterápico para a ciência da saúde. 4 ed. Barueri, Manole, p 87-106.
- Shinomiya K, Fujimura K, Kim Y & Kamei C (2005) Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. **Acta Medica Okayama** 59: 89-92.
- Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori A & Kamei C (2005) Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats.. **Biological and Pharmaceutical Bulletin** 28: 808-810.
- Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori UM & Kamei C (2005) Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. **Psychopharmacology** 180: 564-569.
- Siegel JM (2003) Por que dormimos, as razões do sono estão gradualmente se tornando menos enigmáticas. **Scientific American Brasil** 2: 84-89.
- Silva FM (2000) Uma análise behaviorista radical dos sonhos **Psicologia: reflexão e crítica** 13: 435-449.
- Vale NB (2002) A farmacobotânica ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Revista Brasileira de Anestesiologia** 52: 368-380.

- Viegas Jr C, Bolzani VS & Barreiro EJ (2006) Os produtos naturais na química medicinal moderna **Química Nova** 29: 326-337.
- Winson J (2005) O significado dos sonhos, eles podem ser fundamentais para o processamento na memória nos mamíferos, informações adquiridas durante a vigília podem ser reprocessadas durante o sono. **Scientific American Brasil** 4: 59-65.
- Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F & Baraldi M (2005) New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L **Journal of Ethnopharmacology** 102: 102-106. informações adquiridas durante a vigília podem ser reprocessadas durante o sono. **Scientific American Brasil** 4: 59-65.
- Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F & Baraldi M (2005) New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. **Journal of Ethnopharmacology** 102: 102-106.