



# Opções de fitoterápicos para melhora da qualidade de sono e insônia

O extrato de *Crocus sativus* proporciona melhora no índice de gravidade da insônia e qualidade do sono, incluindo parâmetros totais de saúde relacionados às noites mal dormidas.

Extrato de valeriana promove melhora na latência, eficiência e qualidade do sono sem causar disfunção diurna.

Opções fitoterápicas para pacientes com distúrbio bipolar, insônia e ansiedade, como opção aos benzodiazepínicos.



## O problema

A insônia é um problema autorreferido pelo paciente caracterizado por dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono, despertares frequentes, dificuldade em retornar ao sono após o despertar ou despertar muito cedo com incapacidade de voltar a dormir<sup>1</sup>.

O impacto do distúrbio na qualidade de vida dos pacientes é generalizado no funcionamento psicológico e fisiológico. Funcionamento diurno prejudicado, incluindo fadiga, problemas com desempenho cognitivo, queixas de humor deprimido e sentimentos de ansiedade, dificuldade em manter relacionamentos sociais e problemas de saúde são características marcantes do distúrbio<sup>1</sup>.

Seus fatores de risco incluem depressão, sexo feminino, idade avançada, status socioeconômico mais baixo, transtornos médicos e mentais concomitantes, estado civil e raça<sup>1</sup>.

Na maioria dos casos, os doentes não procuram tratamento médico e adotam medidas alternativas, como ler, beber álcool ou usar medicamentos sem receita médica. Algumas pessoas podem tentar medicamentos prescritos para controlar a condição, mais comumente benzodiazepínicos e medicamentos Z, como zolpidem e zopiclona. Infelizmente, existem algumas preocupações em relação ao uso desses medicamentos, como a dependência. Os eventos adversos também são frequentes e difíceis de evitar<sup>1</sup>.



Pesquisas consideráveis sobre insônia foram realizadas na medicina moderna nos últimos anos e resultados encorajadores foram alcançados nos campos da genética e da neurobiologia. Infelizmente, no entanto, a patogênese da insônia permanece indefinida para a medicina moderna, e o tratamento farmacológico da insônia tem sido considerado convencional<sup>2</sup>.

No entanto, o próprio tratamento farmacológico está sendo cada vez mais questionado devido à dependência potencial e à resistência aos medicamentos e agora está sendo substituído por outras terapias<sup>2</sup>.

---

**Selecionamos nesse paper alguns medicamentos herbais eficazes e com melhor perfil de segurança e efeitos colaterais menos severos.**

<p><b>Tipo de estudo</b> Meta-análise de ensaios randomizados</p>	<p><b>Pesquisa realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).</b></p> <p>As pesquisas originais foram sistematicamente pesquisadas no PubMed, Embase, The Cochrane Library e outros bancos de dados. Todos os artigos relevantes publicados antes de 20 de outubro de 2021 foram coletados. Termos de título de assunto médico (MeSH) e termos livres foram combinados no processo de busca. Além disso, as listas de referências de citações relevantes também foram rastreadas de forma independente e manual para garantir uma pesquisa mais abrangente.</p> <p><b>Resultados:</b> Como resultados primários foram avaliados o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), Índice de Gravidade da Insônia (ISI), Questionário de Sono Restaurador (RSQ), Análise estatística dos dados, avaliação da qualidade da evidência e risco de viés.</p> <p><b>Referência:</b> Sleep Med. 2022 Apr;92:24-33. doi: 10.1016/j.sleep.2022.03.001.</p>
---	---

## Desfechos

- A suplementação de açafão como tratamento para melhorar a qualidade do sono tem aplicação clínica promissora, pois sua grande melhora em todos os resultados de eficácia e nenhum advento adverso grave ocorreu quando a dose foi aumentada;
- A dosagem de intervenção variou entre 15,5 e 100mg por dia para o açafão., entretanto **a dose de 100mg** de suplementação de açafão por dia provou alcançar um **efeito curativo excelente e mais estável** na melhoria da qualidade do sono em nossa análise de subgrupo;
- O agrupamento dos tamanhos de efeito mostrou que o grupo açafão alcançou **um efeito de tratamento notável no PSQI** (MD: -2,14; 95% CI: -2,86 a -1,42; P <0,01), **ISI** (MD: -2,63; 95% CI : -3,70 a -2,55; P <0,01) e **RSQ** (MD: 7,05; IC 95%: 1,48 a 12,62; P = 0,01) em comparação com o grupo placebo<sup>1</sup>.

A meta-análise de 8 RCTs indicou que o açafão **reduziu significativamente o escore PSQI**, especialmente em açafão 100 mg por dia e pacientes com subgrupo de DM2, proporcionando melhorias significativas na **qualidade do sono** e nos parâmetros totais de saúde.

Os suplementos de açafão (100mg/dia por 12 semanas) **aliviam os sintomas depressivos** isoladamente ou como terapia adjuvante ao lado de antidepressivos comuns.

De oito RCTs incluídos, sete estudos administraram suplementos de açafão, um estudo administrou suplementos de crocina (o principal fitoquímico do açafão).

A maioria dos estudos tem um baixo risco de viés. Todos os estudos incluídos mencionaram randomização, paralelo, duplo-cego, controlado por placebo.

**A suplementação de 100mg/dia de açafão é considerada dose apropriada em comparação com outros regimes de dosagem<sup>1</sup>.**

<b>Tipo de estudo</b> Estudo clínico randomizado, triplo-cego e controlado por placebo.	<b>Questão de pesquisa (PICO)</b> <b>População:</b> 72 pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica <b>Intervenção:</b> Valeriana 530mg à noite. <b>Comparador:</b> Placebo, à noite <b>Resultados:</b> O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), o tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina parcial (PTT) foram avaliados em quatro ocasiões, incluindo a linha de base, o 3º, 14º e 30º dias após a intervenção.
	<b>Referência:</b> Accid Anal Prev. 2016 Jul;92:240-4. doi: 10.1016/j.aap.2016.01.019.

## Desfechos

A razão de chances de pior qualidade do sono variou significativamente ao longo do tempo (a interação de tempo e grupo) no grupo valeriana em comparação com o grupo placebo em várias dimensões, incluindo **qualidade total do sono** ( $p = 0,001$ ), **latência do sono** ( $p < 0,01$ ), **duração do sono** ( $p = 0,020$ ), **eficiência do sono** ( $p = 0,001$ ) e **disfunção diurna** ( $p = 0,025$ )<sup>3</sup>.

Os principais resultados mostraram que, em comparação com o grupo placebo, os pacientes do grupo valeriana submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio se beneficiaram da valeriana em termos de **melhora da qualidade do sono**, principalmente no 30º dia após a intervenção. Como a qualidade do sono melhora após a alta após a cirurgia de revascularização do miocárdio, espera-se que a recuperação dos pacientes também melhore<sup>3</sup>.

Com a dose de 530 mg de valeriana foi usada duas vezes ao dia, **nenhum efeito adverso específico foi relatado**<sup>3</sup>. Essa dose pode melhorar a qualidade do sono de pacientes após cirurgia de revascularização miocárdica de forma significativa e segura, sem afetar o perfil de coagulação<sup>3</sup>.

O ácido valerênico do extrato de valeriana aumenta a concentração de GABA inibindo as enzimas catabolizadoras de GABA e, portanto, tem um bom impacto terapêutico em indivíduos com vários graus de insônia. Além disso, a valeriana tem efeitos antidepressivos e estabilizadores do humor, efeitos sedativos e ansiolíticos, diminuindo os sintomas de depressão e ansiedade.

Como um número notável de pacientes que fizeram cirurgia de revascularização miocárdica sofrem distúrbios do sono durante a hospitalização e o período de recuperação, e devido à interação entre certos medicamentos hipnóticos e medicamentos cardíacos, **a valeriana pode ser usada como uma modalidade segura de melhorar a qualidade do sono nesses pacientes sem interagir com anticoagulantes**<sup>3</sup>.

**O sono tem relação direta com a melhora do desempenho da memória e do aprendizado e, em geral, com os mecanismos de plasticidade neural que afetam diretamente os processos de recuperação. Portanto, entender a relação entre a melhora da qualidade do sono e a plasticidade neural é essencial na perspectiva da reabilitação cardíaca**<sup>3</sup>.

Apesar dos recentes avanços na farmacoterapia para o tratamento do transtorno bipolar, a maioria dos pacientes ainda apresenta sintomas residuais mesmo após remissão (insônia e ansiedade). A insônia e a ansiedade são tipicamente tratadas com benzodiazepínicos, que oferecem riscos de abuso e dependência quando usados cronicamente<sup>4</sup>.

Considerando as opções limitadas de tratamento para ansiedade e insônia, medicamentos à base de plantas com poucos efeitos colaterais tem sido uma opção atraente para pacientes com transtorno bipolar<sup>4</sup>.

Medicamentos herbais complementares podem ter o potencial para aliviar esses sintomas e melhorar os resultados do tratamento padrão, apesar de evidências limitadas<sup>4</sup>.

<b>Fitoterápico<sup>4</sup></b>	<b>Mecanismo de ação proposto<sup>4</sup></b>	<b>Efeitos Adversos<sup>4</sup></b>
<i>Melissa officinalis</i>	Inibição potente de GABA transaminase e monoamina oxidase.	Náuseas, vômitos e tontura.
<i>Passiflora incarnata</i>	Mediação do sistema GABAérgico.	Sonolência, tontura.
<i>Matricaria recutita L.</i>	Modulação neuroendócrina.	Sonolência, vômitos em doses muito elevadas.
<i>Ginkgo biloba</i>	Função antioxidante, efeitos nos sistemas GABA e monoaminérgico.	Desconforto gastrointestinal cefaleia, tonturas e reações alérgicas na pele.
<i>Centella asiatica</i>	Inibição da GABA transaminase, efeitos sobre os receptores de colecistoquinina.	Reações alérgicas na pele, desconforto gastrointestinal.
<i>Rhodiola rosea</i>	Inibição da monoamino-oxidase e catecol-O-metiltransferase.	Efeito estimulante, insônia, irritabilidade.
<i>Hypericum perforatum</i>	Inibição da MAO, supressão da IL-6.	Relato de caso de conversão maníaca/hipomaníaca, síndrome da serotonérgica.
<i>Piper methysticum</i>	Interação com o receptor GABA, inibição da MAO, desregulação da atividade beta-adrenérgica.	Hepatotoxicidade.



## Considerações

A valeriana tem sido utilizada para tratar eficazmente transtornos de ansiedade generalizada e insônia. Estudos sugerem que o ácido valerênico pode aumentar a modulação do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Os benzodiazepínicos têm um mecanismo de ação semelhante e têm sido associados a um risco aumentado de hospitalizações devido a acidentes de trânsito.

O *Crocus sativus* também é uma intervenção não farmacológica que pode reduzir a chance de adultos com insônia tomarem medicação sedativo-hipnótica, reduzindo assim a dependência e os sintomas de abstinência<sup>5</sup>.

**Fitoterápicos com efeitos ansiolíticos podem ser utilizados no tratamento de distúrbios psiquiátricos como a desordem de ansiedade generalizada associada ou não à insônia. Atenção! Por envolver fatores psicossociais a resposta terapêutica de cada indivíduo deve ser bem acompanhada principalmente nas três primeiras semanas de tratamento!**

### Possíveis interações droga-droga:

- Valeriana officinalis: Nenhum efeito nas principais enzimas CYP450 observado em estudos clínicos;
- Ginkgo biloba: Nenhum efeito sobre a enzima CYP450 principal foi observado em estudos in vivo;
- Centella asiatica: Inibição de CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 em estudos in vitro;
- Rhodiola rosea: Efeitos menores sobre a CYP3A4 e a glicoproteína-P;
- Hypericum perforatum: Indução de CYP3A4, CYP2C19; Efeitos sobre a glicoproteína-P; Risco de síndrome serotoninérgica ao se combinar com inibidores da receptação de serotonina;
- Piper methysticum: Indução da principal enzima CYP.



## Literatura consultada

1. Lian J, Zhong Y, Li H, Yang S, Wang J, Li X, Zhou X, Chen G. Effects of saffron supplementation on improving sleep quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med.* 2022 Apr;92:24-33. doi: 10.1016/j.sleep.2022.03.001. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35325766.
2. Wang J, Zhao H, Shi K, Wang M. Treatment of insomnia based on the mechanism of pathophysiology by acupuncture combined with herbal medicine: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Mar 17;102(11):e33213. doi: 10.1097/MD.00000000000033213.
3. Thomas K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Lopes I, Chuang HM, Bohnert K. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. *Accid Anal Prev.* 2016 Jul;92:240-4. doi: 10.1016/j.aap.2016.01.019. Epub 2016 Apr 22.
4. Baek JH, Nierenberg AA, Kinrys G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia: targeting patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014 Aug;48(8):705-15.
5. Munirah MP, Norhayati MN, Noraini M. Crocus Sativus for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 16;19(18):11658. doi: 10.3390/ijerph191811658. PMID: 36141931; PMCID: PMC9517076.



### Cápsulas de açafão

Extrato de Crocus sativus	100mg
---------------------------	-------

Mande 60 cápsulas.

Administrar uma dose 1h antes de deitar-se.

### Cápsulas de valeriana

Extrato de Valeriana officinalis	540mg
----------------------------------	-------

Mande 60 cápsulas.

Administrar uma dose 1h antes de deitar-se.

### Cápsulas de passiflora

Extrato de Passiflora	400mg
-----------------------	-------

Mande 90 cápsulas.

Administrar uma cápsula 3x ao dia.

### Cápsulas de Rhodiola rosea

Extrato de Rhodiola rosea	340mg
---------------------------	-------

Mande 90 cápsulas.

Administrar uma cápsula 3x ao dia.

### Cápsulas de Ginkgo biloba

Extrato de Ginkgo biloba	120mg
--------------------------	-------

Mande 90 cápsulas.

Administrar uma cápsula 2x ao dia.