
Histomorfometria de fígado e rins de camundongos da linhagem *Swiss*, submetidos à infusão da *Valeriana officinalis* L.

Histomorphometry of liver and kidney of *Swiss* strain mice, submitted to *Valeriana officinalis* L. infusion

Adriana Terezinha de Mattias Franco¹

Rute Mendonça Xavier de Moura²

Ana Paula Roquensel Battochio³

Márcia Clélia Leite Marcelino⁴

Vânia Martins Cardoso⁵

Jader de Andrade⁶

RESUMO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde. O presente estudo teve como objetivo caracterizar os possíveis efeitos tóxicos de *Valeriana officinalis* L. em camundongos após o tratamento agudo (30 dias), em cortes histológicos das principais estruturas renais e hepáticas. A amostragem de 09 camundongos *Swiss* machos, com

1. Doutora em Ecologia dos Recursos Naturais, Docente de Citologia e Genética, nas Faculdades Integradas de Bauru – São Paulo.

2. Mestre em Química Orgânica, Docente de Fisiologia e Bioquímica nas Faculdades Integradas de Bauru – São Paulo.

3. Doutora em Pediatria, Docente de Fisiologia e Farmacologia nas Faculdades Integradas de Bauru – São Paulo.

4. Mestre em Biologia Oral, Docente de Fisiologia e Bioquímica Universidade do Sagrado Coração – Bauru – São Paulo.

5. Bióloga graduada pela Universidade Sagrado Coração.

6. Biólogo graduado pela Universidade Sagrado Coração.

dois meses de idade, recebeu doses do extrato de *Valeriana officinallis* L., estas foram compostas de 450mg/kg, administrada por gavagem, durante 30 dias; a avaliação histomorfológica ocorreu após seis semanas. Como resultado do tratamento observou-se que o fígado e os rins apresentaram alterações morfológicas em suas estruturas, o que ocorreu possivelmente pela composição química que a mesma apresenta, causando uma toxicidade não esperada por ser considerada uma planta sem efeito tóxico. Portanto, torna-se necessário um estudo mais detalhado sobre os componentes químicos da *Valeriana officinallis* L., em relação a possíveis efeitos tóxicos, causados ao organismo

Palavras-chave: *Valeriana*. Toxicidade. Fitoterapia.

ABSTRACT

The use of plants for medicinal purposes, for treatment, cure and prevention of diseases, is one of the oldest forms of medical practice for the humanity. In beginning of decade 1990, the World Health Organization (WHO) reported that 65-80% of the population in developing countries depended on medicinal plants as the only means of access to basic health. Despite the great advances of allopathic medicine, from the second half of the century XX, there are basic obstacles in their use by poor people, ranging from access to hospital care centers, to obtain tests and medicines. These reasons, associated with easily accessible and great tradition of using medicinal plants, contribute to their use by people in developing countries. Currently, much of the marketing of medicinal plants is made in manipulate pharmacies, store of natural products and prescribed with medical prescription. The present study had as purpose to characterize the possible toxic effects of *Valeriana officinallis* L. in mice after acute treatment (30 days); in histological sections of the main structures of kidney and liver. As a result of treatment observed that the liver and kidneys showed alterations in their structures, which we believe is possibly the chemical composition it presents, causing an unexpected toxicity was considered a plant with no toxic effect. Therefore, it is necessary a more detailed study on the chemical constituents of *Valeriana officinallis* L., about possible toxic effects caused by the organism.

Keywords: *Valeriana*, Toxicity, Phytotherapy

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças; é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (1).

A crença de que medicamentos à base de plantas são isentos de riscos à saúde faz parte da bagagem cultural da população. No entanto, o caráter “natural” de tais produtos não é garantia da isenção de reações adversas e outros problemas decorrentes de tal medicina. A falta de regulamentação e controle na comercialização, o fácil acesso, o risco de contaminação e/ou adulteração do material e as características específicas dos usuários constituem fatores de risco à ocorrência de reações adversas e outros problemas oriundos ao seu uso (2,3).

Também vale ressaltar que tanto a planta medicinal quanto os produtos de sua biotransformação são agentes xenobióticos e, portanto, potencialmente tóxicos, não tendo somente efeitos imediatos e facilmente correlacionáveis com a sua ingestão; mas também efeitos que se instalam a longo prazo e de forma assintomática (3).

O uso de plantas no tratamento das enfermidades ainda é bastante comum, principalmente no meio rural, em populações de baixo poder aquisitivo, cuja tradição cultural e problemas socioeconômicos dificultam o acesso à medicina convencional (4).

Em 2006 foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos que estipulou a inserção de terapias alternativas e práticas populares (entre elas a fitoterapia) no Sistema Único de Saúde (SUS). Desde então, práticas relacionadas à distribuição de fitoterápicos e a implantação das “Farmácias Vivas” vêm se tornando uma realidade no país. Sendo assim, a necessidade de estudos toxicológicos e a implantação de políticas de fitofarmacovigilância devem ser tomadas como prioridade para a saúde pública (5,6).

Infelizmente, a maior parte dos fitoterápicos que são usados atualmente por automedicação ou por prescrição médica não tem o seu perfil tóxico bem conhecido. Por outro lado, a utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxicidade, pode induzir a problemas graves desde que existam outros fatores de risco tais como contraindicações ou o uso concomitante com outros medicamentos. A crença comum de que produtos naturais não comportam riscos, favorece o uso inadequado inclusive pela omissão do uso no momento da consulta médica (7).

O aumento no número de reações adversas é possivelmente justificado pelo aumento do uso de plantas medicinais. Mais de 5000 suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso de ervas foram informadas à OMS antes de 1996. Entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, 2621 eventos adversos, incluindo 101 mortes, associadas com suplementos dietéticos foram informadas ao FDA (*Food And Drug Administration*), porém esses eventos adversos não foram bem reportados porque não há naquele país nenhum sistema de monitorização como ocorre com os medicamentos convencionais (8,9).

Vale ressaltar que no Brasil o uso de plantas medicinais é promovido também pela crise econômica que afeta o país, aliada ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, ao custo dos medicamentos industrializados e a uma tendência dos consumidores a utilizarem produtos de origem natural decorrente de uma “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos (10).

A fitoterapia é definida como o método de tratamento de enfermidades que emprega vegetais frescos, drogas vegetais, ou ainda, extratos vegetais preparados com esse tipo de matéria-prima, não sendo considerada ainda como uma especia-

lidade médica, como a homeopatia, mas um método alternativo de tratamento. A utilização das plantas medicinais e a fitoterapia encontra-se em expansão em todo o mundo, consistindo em um mercado bastante promissor (11,12,13).

Os fitoterápicos estão ocupando maior espaço no mercado pela sua baixa incidência de efeitos colaterais e em virtude do desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos estarem se tornando cada vez mais difícil e oneroso. Além disso, a dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde contribui para que uma boa parcela da população utilize plantas medicinais no tratamento de suas doenças (14,15).

Produtos à base de plantas medicinais são comercializados no Brasil em farmácias, drogarias, supermercados e ervarias. Recentemente, uma resolução instituiu e regulamentou o registro de produtos fitoterápicos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (16).

Hoje o fitoterápico é classificado como medicamento pelo Ministério da Saúde. Por essa classificação, ele só pode ser vendido sob prescrição profissional, sendo que as exigências para seu registro e apresentação são semelhantes às dos medicamentos de síntese. Portanto, os profissionais prescritores têm à sua disposição um novo arsenal terapêutico, que passa pelo controle de qualidade da indústria e pelo controle das autoridades sanitárias do país (14).

A Valeriana está inclusa em muitos produtos fitoterápicos com propriedades ansiolíticas e hipnóticas; existem aproximadamente 400 produtos a base de Valeriana comercializados na Alemanha, 25 no Reino Unido, contra apenas 13 no Brasil. Portanto, o objetivo deste trabalho, foi realizar um experimento que comprove a ação da *Valeriana officinalis*, e caracterize os possíveis efeitos tóxicos em camundongos após o tratamento agudo (30 dias), em cortes histológicos das principais estruturas renais e hepáticas (17,18,19).

METODOLOGIA

No experimento foram utilizados 09 camundongos *Swiss*, machos, com 2 meses de idade e peso de 33 gramase divididos em dois grupos: controle (GC1) e o que recebeu a administração de *Valeriana officinalis* L. (GV1). Estes foram alojados em gaiolas individuais, com dieta e consumo de água ad *libitum*, em sala climatizada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), e com ciclo claro/escuro de 12/12 h. Os animais utilizados foram fornecidos pelo biotério da Universidade do Sagrado Coração (USC). Durante todo o período, receberam água filtrada e ração à vontade, em ambiente sanitariamente controlado.

Este experimento foi conduzido de acordo com os padrões internacionais de bem-estar dos animais, recomendado pela Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento (SBNc) e pela *Society for Neuroscience* (SFN). Além disso, foi utilizado um tamanho de amostra mínimo e adequado para as análises estatísticas.

Todos os procedimentos utilizados foram avaliados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Universidade do Sagrado Coração (USC) de Bauru, SP, e com parecer positivo através número do protocolo 021/2009.

PREPARAÇÃO DO EXTRATO SECO DE *Valeriana officinalis* L.

Foram utilizados 450mg/kg do extrato seco da raiz da *Valeriana officinalis* L. diluído em solução oral, isenta de açúcar. O produto foi manipulado em 2009 na farmácia de manipulação da Fundação Vértas, situada na Rua Gustavo Maciel, 10-64, na cidade de Bauru- SP.

ADMINISTRAÇÃO DA *Valeriana officinalis* L.

A *Valeriana officinalis* L. foi administrada por gavagem na dosagem de 450mg/kg. A administração foi feita por trinta dias, nas primeiras horas do período claro do ciclo.

AValiação Histológica do Tecido Renal e Hepático

Todos os animais de ambos os grupos foram sacrificados 6 semanas após o início do estudo. A sedação do animal foi realizada com a combinação de uma injeção intramuscular de quetamina (90mg/kg) e xilazina (5mg/kg). Em seguida, cada animal foi colocado em decúbito dorsal sobre uma mesa cirúrgica e fixado. Logo depois, foi feita a tricotomia do ventre e laparotomia abdominal. Os rins e o fígado dos 9 animais de cada grupo (controle e tratados) foram retirados e imediatamente imersos em álcool 70°GL por 24 horas em temperatura ambiente, desidratados em etanol, e embebidos em parafina. Usando um micrótomo (*MicrotomeKnifeSharpener 925, American Optical Corporation*), 5 cortes sucessivos de 5µm de espessura foram preparados de cada espécime. Estes cortes foram corados com hematoxilina-eosina para coloração do núcleo.

ANÁLISE E DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

As lâminas foram analisadas e fotomicrografadas (microscópio Nikon, modelo Eclipse 80i.).

ANÁLISE DE MORFOMETRIA

Para o estudo morfométrico, foram separados aleatoriamente de cada animal do GT, bem como do GC, campos por lâmina para análise. Para o referido estudo, foi empregado um microscópio Nikon, modelo Eclipse 80i., o qual tem acoplado uma câmera Micro Publisher 3.3 RTV e ao *software* Image Pró Plus 5.1. Os parâmetros aferidos foram as estruturas renais e hepáticas.

RESULTADOS

DESCRIÇÃO MORFOLÓGICA DO FÍGADO

GRUPO CONTROLE

O parênquima do fígado é constituído por hepatócitos organizados, formando placas celulares, circundados por redes de capilares sinusóides, que se irradiam a partir da veia centro-lobular. Há hepatócitos com núcleo esférico localizado centralmente, com a presença de vários nucléolos. O citoplasma dos hepatócitos mostra característica granular.

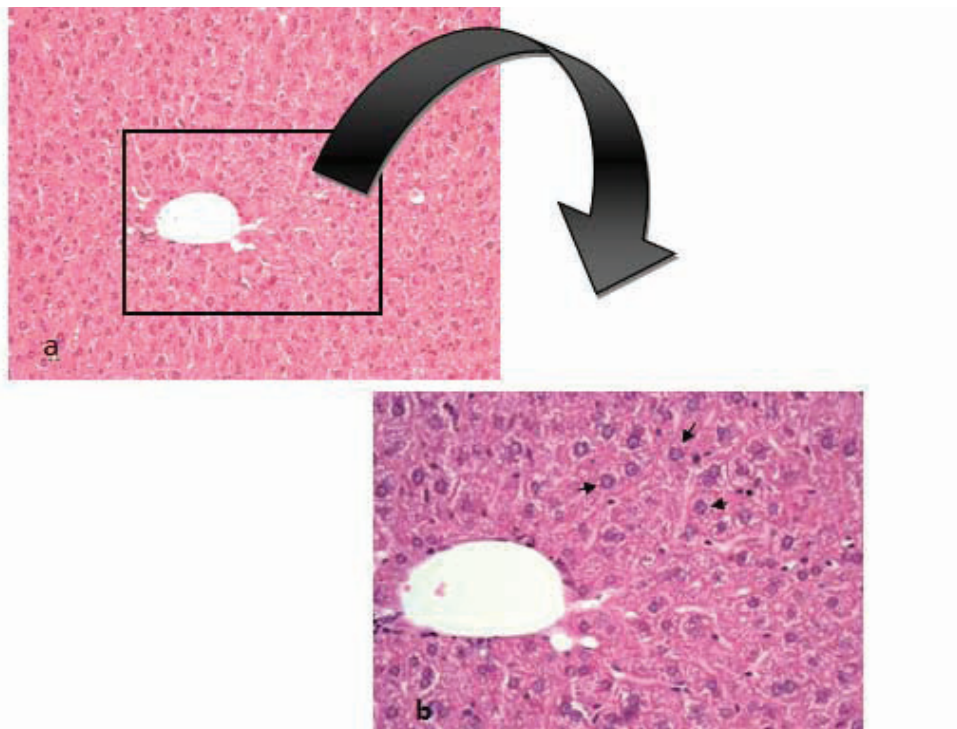


Figura 1 – Grupo controle – a) Tecido hepático em pequeno aumento (20x); b) veia centro lobular, hepatócitos organizados em placas, com núcleo centralizado (aumento de 40x) (setas). (HE).

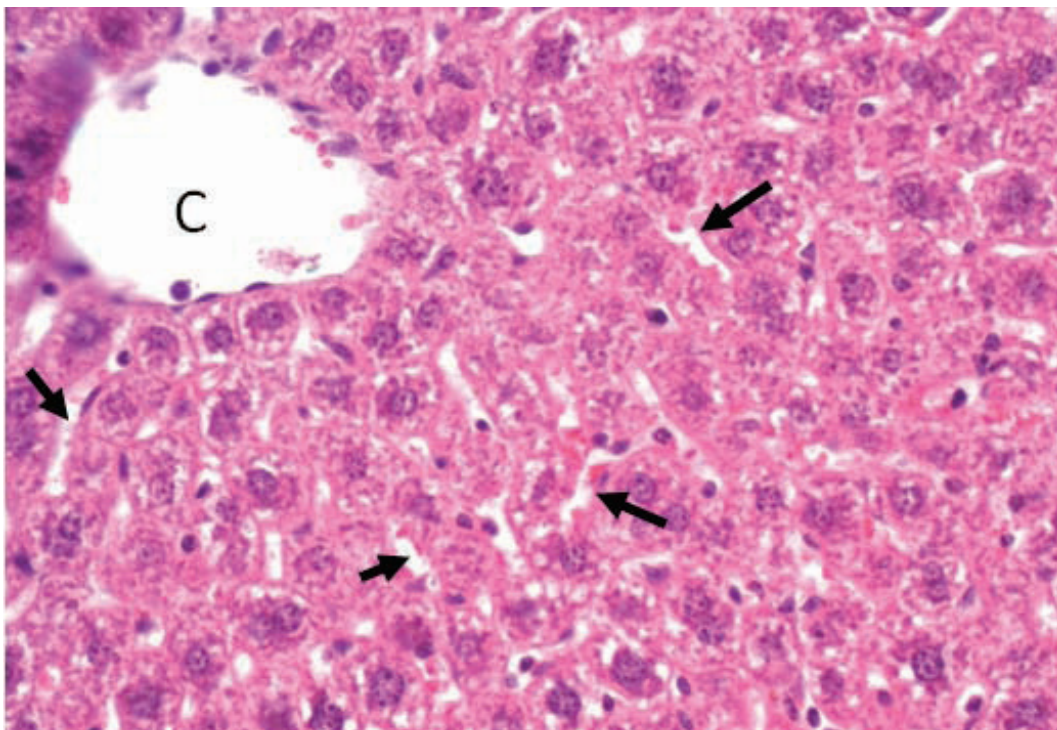


Figura 2 – Grupo controle – Veia centro-lobular (CV) circundada pelo parênquima e capilares sinusóides (setas). Aumento de 40x. (HE).

GRUPO EXPERIMENTAL

O parênquima do fígado é constituído por hepatócitos muitas vezes desorganizados, e aparente desestruturação da parede celular. A rede de capilares sinusóides apresenta características de vasodilatação e congestão vascular. A veia centro-lobular mostra-se preservada e congesta. O citoplasma dos hepatócitos apresenta um aumento de gotículas gordurosas. O núcleo dos hepatócitos mantém-se, em sua maioria, localizados centralmente, é esféricos, apresentando vários nucléolos. Em alguns casos, estes núcleos mostram sinais de desintegração nuclear.

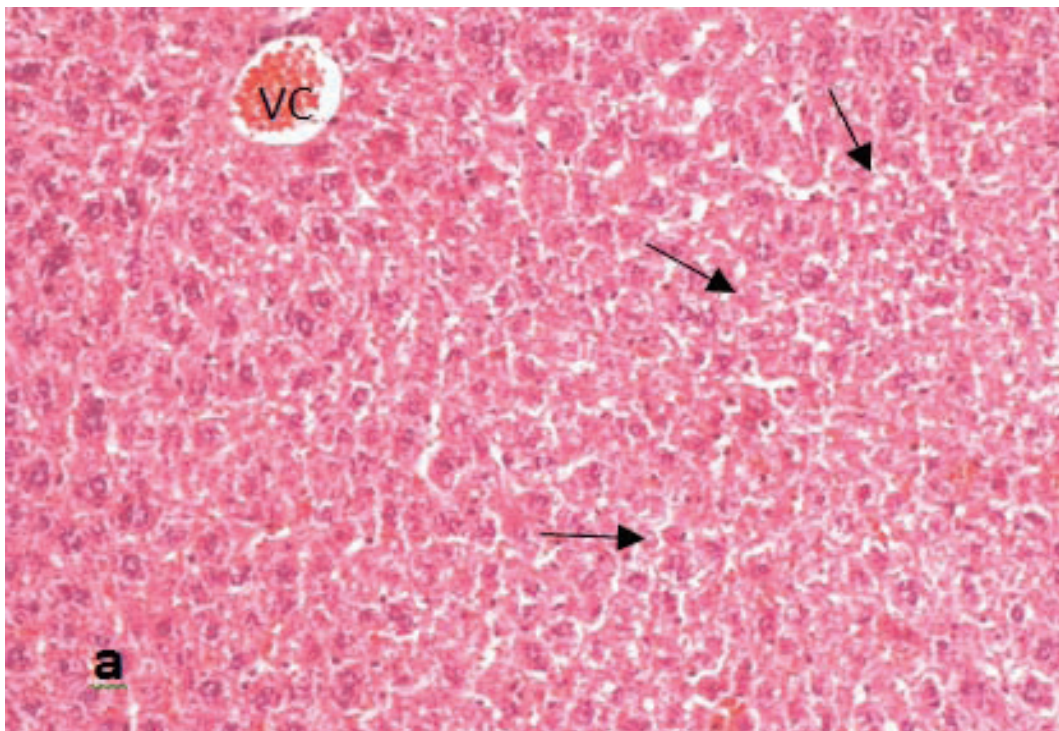


Figura 3 – Grupo experimental – Parênquima hepático formado por cordões de hepatócitos próximos à veia centro lobular (VCL), mas vai desorganizando-se à medida que se afasta deste ponto (seta). Aumento de 20x. (HE).

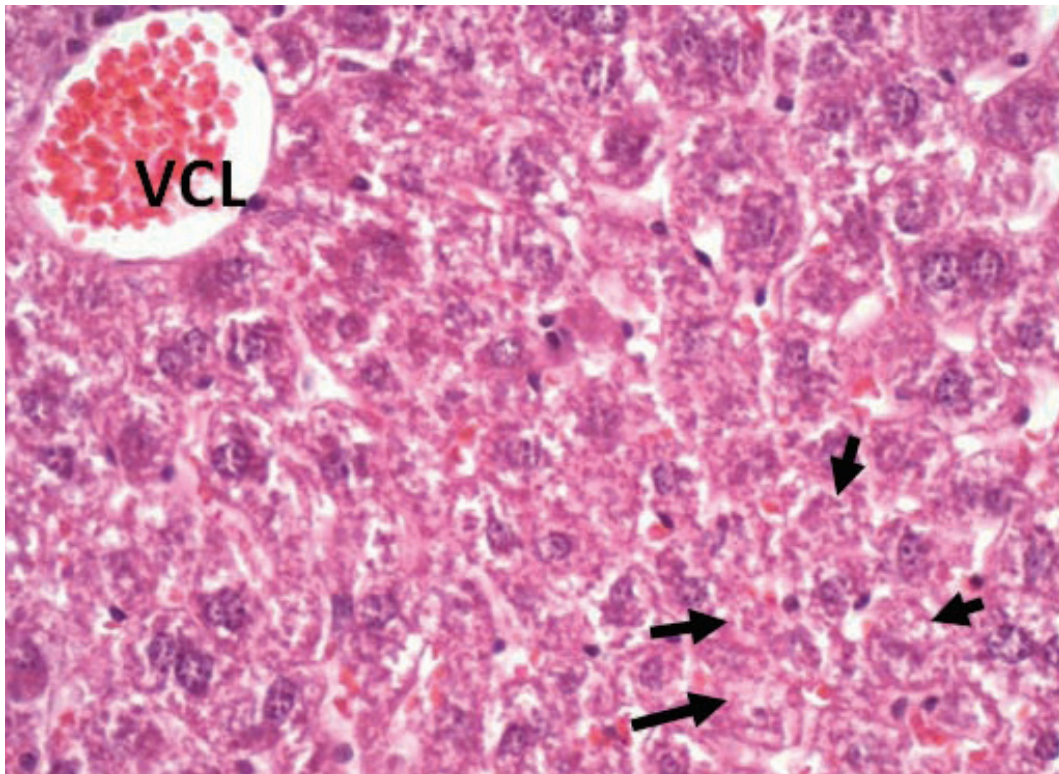


Figura 4 – Grupo experimental – Hepatócitos apresentando acúmulo de gotículas de gordura no citoplasma, com desorganização do núcleo (setas). Veia centro-lobular (VCL) mostrando congestão vascular. Aumento de 40x. (HE).

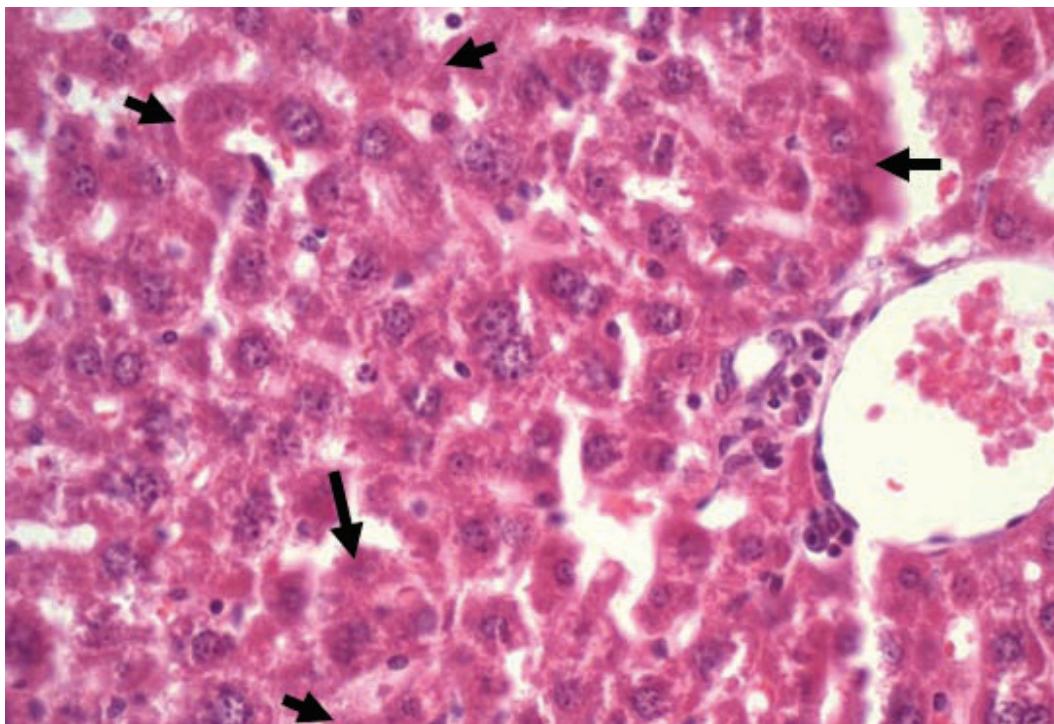


Figura 5 – Grupo experimental – Hepatócitos apresentando desorganização da parede celular e desintegração nuclear (setas). Aumento de 40x. (HE).

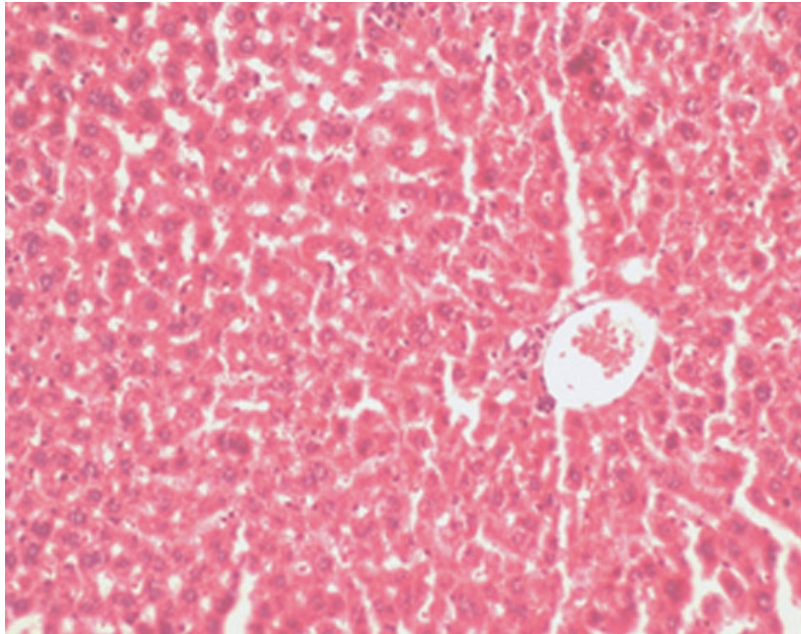


Figura 6 – Grupo experimental – Vasodilatação de Capilares sinusóides (setas). Aumento de 20x. (HE).

DESCRIÇÃO MORFOLÓGICA DOS RINS

Observa-se a divisão em porção cortical e medular. Há glomérulos renais em formato esférico, entremeados à rede tortuosa de túbulos renais proximais e distais na porção cortical.

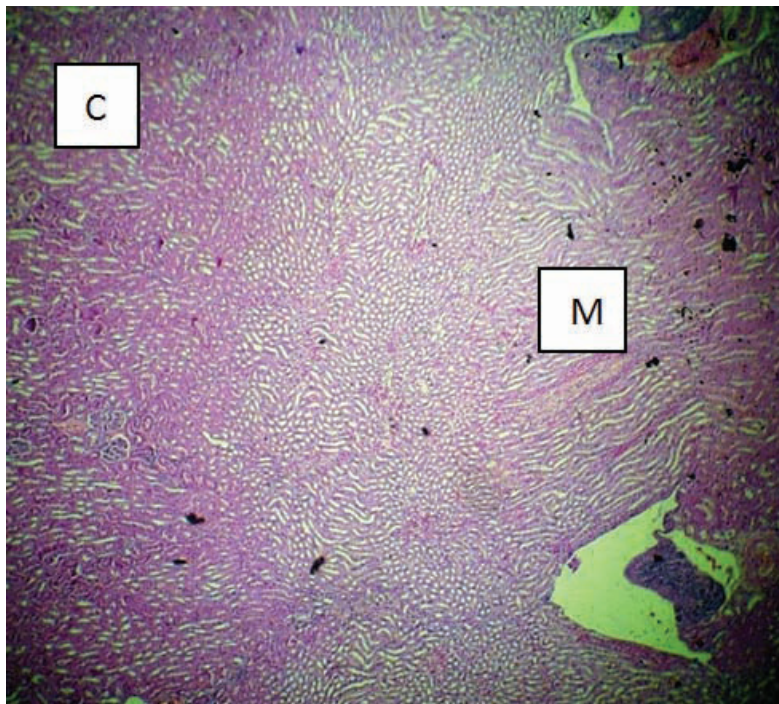


Figura 7 – Grupo controle - Porções cortical (C) e medular (M), com características de normalidade. Aumento de 4x.

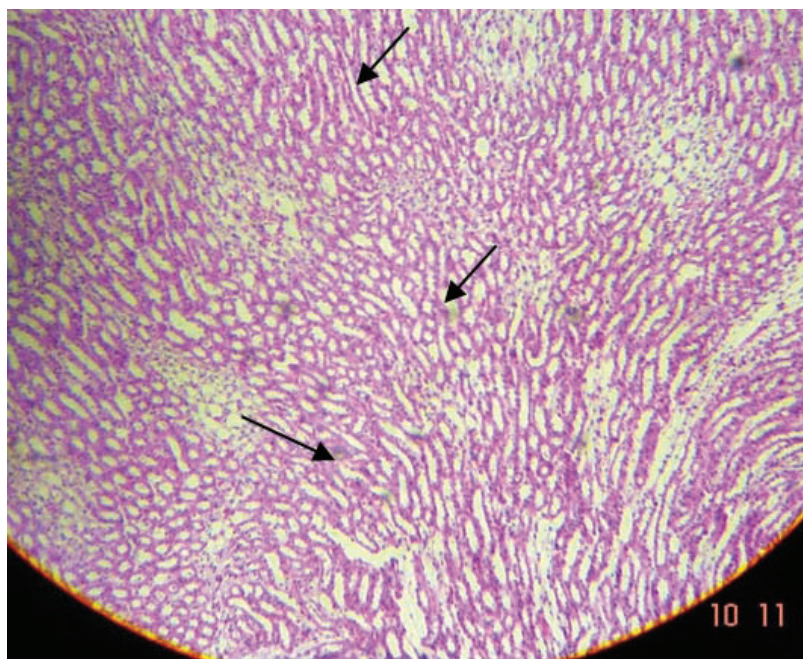


Figura 8 – Grupo controle – Região medular, mostrando a estrutura de ductos coletores (D) e alças de Henle (H) (setas). Aumento de 10x.

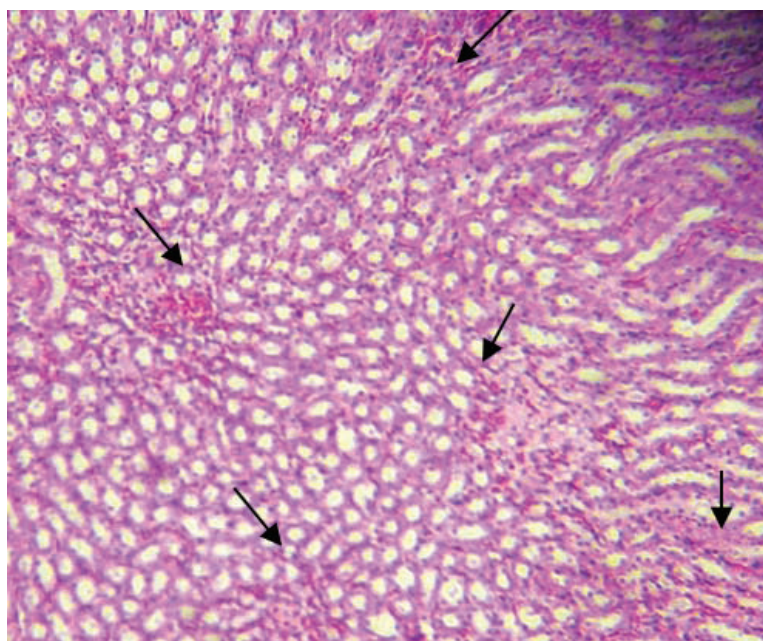


Figura 9 – Grupo experimental – Região medular contendo as estruturas de túbulos coletores e alças de Henle; e aumentado número e calibre de vasos sanguíneos (setas). Aumento de 10x.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a administração do extrato da planta *Valeriana officinalis* L., durante 30 dias consecutivos em camundongos *Swiss* permitiu observar tanto uma desorganização como uma desestruturação dos órgãos (rins e fígado). Como

resultado do tratamento observou-se que o fígado e os rins apresentaram alterações morfológicas em suas estruturas, o que acredita-se tenha ocorrido possivelmente pela composição química que a mesma apresenta, causando uma toxicidade não esperada, por ser considerada uma planta sem efeito tóxico.

O uso de plantas medicinais como terapia alternativa e/ou complementar nos países ocidentais vem ganhando grande popularidade. Também é comum a crença de que medicamentos de origem natural são destituídos de perigo e de riscos para o consumidor. Nada poderia estar mais distante da verdade, principalmente por existir o perigo de se colher a planta errada, muitas vezes tóxica, ou ainda, obter-se preparados à base de ervas, comercializadas após a adição intencional de potentes substâncias sintéticas não declaradas. A qualidade da matéria prima é o primeiro passo no processo de desenvolvimento de fitoterápicos de boa qualidade, evitando-se contaminação e erros na identificação, preparação e dosagens (13,20,21,22).

O uso difundido de suplementos de *Valeriana officinalis* L. indica que o seu uso com medicamentos convencionais é perfeitamente possível. Além disso, o potencial para interações de drogas com produtos naturais ainda permanece bastante indefinido (23).

A valeriana (*Valeriana officinalis* L.) é uma das plantas medicinais mais utilizadas em todo o mundo. É conhecida e utilizada há séculos devido a suas propriedades calmante, sedativa, ansiolítica, entre outras. Os extratos de Valeriana são vendidos como suplementos dietéticos e estiveram entre os 10 suplementos fitoterápicos mais vendidos nos Estados Unidos em 2002 (24-28).

Atualmente não existe concordância no meio científico quanto ao mecanismo pelo qual a valeriana ou seus compostos, exerce sua atividade sedativa, ou os compostos responsáveis por esta atividade. Diversos estudos apontam para um mecanismo de ação gabaérgico para esta planta. A Valeriana pode interagir com receptores GABA, ativando-os. Também parece diminuir a degradação do ácido gama aminobutírico (GABA). O aumento da concentração de GABA na fenda sináptica é um fator responsável pelas propriedades sedativas da valeriana. Extratos de Valeriana e ácido valerênico parecem também ter efeito agonista parcial sobre receptores serotoninérgicos. Além dos seus efeitos sedativos, um trabalho recente demonstrou que o extrato de *V. officinalis* possui atividade antioxidante em baixas concentrações em um modelo *in vitro* (26,29,30,31,32).

Dados recentes demonstraram o efeito indutor da Valeriana sobre as enzimas citocromo P450 3A4 e 2D6 em culturas de hepatócitos humanos. Este efeito da valeriana sobre a atividade das enzimas citocromo P450 é particularmente importante, pois pode afetar a disponibilidade de drogas convencionais quando valeriana e a droga forem usadas concomitantemente. Vários relatos de casos

clínicos indicaram que a valeriana pode causar alterações nas funções hepáticas. Em alguns desses relatos de possível toxicidade hepática da Valeriana, o consumo foi geralmente crônico e, em alguns casos, outras plantas também foram consumidas. Acredita-se que problemas hepáticos associados ao uso agudo de valeriana sejam improváveis, no entanto, é possível que em longo prazo, sozinha ou em associação com outras plantas ou outras drogas possa causar hepatotoxicidade (20,33,34,35).

O presente estudo avaliou os efeitos do tratamento agudo com o extrato de Valeriana em camundongos da linhagem *Swiss*. Constatou-se que no grupo experimental o parênquima do fígado está constituído por hepatócitos muitas vezes desorganizados, com aparente desestruturação da parede celular (figura 3); a rede de capilares sinusóides apresenta características de vasodilatação e congestão vascular (figura 6), e o citoplasma dos hepatócitos apresenta um aumento de gotículas gordurosas (figura 4). Isso ocorre porque, de alguma forma, os componentes químicos da Valeriana interferem na ação das enzimas hepáticas. De acordo com Barreiro & Fraga (2001), os componentes da *Valeriana officinalis* L. poderiam interferir na atuação das enzimas hepáticas do citocromo P450 3A4 e 2D6, alterando sua atividade biológica. Com isto o metabolismo de fármacos ficaria alterado, visto que o citocromo produziu metabólitos geralmente mais polares que as substâncias originais (fármacos) e quimicamente distintos. O aumento da polaridade indica difusão mais lenta através das membranas celulares, comprometendo a distribuição desses metabólitos. A permanência prolongada desses componentes no interior dos hepatócitos poderia justificar as lesões histológicas encontradas no presente estudo (36).

O núcleo dos hepatócitos mantêm-se, em sua maioria, localizados centralmente, esféricos, apresentando vários nucléolos. Em alguns casos esses núcleos mostram sinais de desintegração nuclear (figura 5).

No grupo controle, o parênquima do fígado é constituído por hepatócitos organizados, formando placas celulares, circundados por redes de capilares sinusóides, que se irradiam a partir da veia centro-lobular, e hepatócitos com núcleo esférico localizado centralmente, com a presença de vários nucléolos. O citoplasma dos hepatócitos mostra característica granular (figuras 1 e 2).

Em relação à descrição morfológica dos rins, o grupo experimental apresentou a região medular contendo as estruturas de túbulos coletores e alças de Henle e aumentado número e calibre de vasos sanguíneos.

Como exemplos de efeitos tóxicos de substâncias presentes na *Valeriana officinalis* L., a ação tóxica renal pode ser causada por espécies vegetais que contém terpenos e saponinas causadas por espécies ricas em lactonas sesquiterpênicas e produtos naturais do tipo furanocumarinas. Entre as substâncias citadas (Terpenos), estão presentes na *Valeriana officinalis* L., o que talvez explique a alteração morfológica renal (7).

Entre 1968 e 1997, a OMS recebeu um total de 8985 relatos de eventos adversos relacionados ao uso de plantas medicinais. Embora esse número seja apenas uma pequena fração do mesmo dado relativo a medicamentos alopáticos, deve-se levar em conta a inexistência de uma cultura de denúncia com relação a tais produtos e também a ausência de órgãos capazes de centralizar e monitorar tais informações (37).

O mercado consumidor de tais produtos cresce a cada ano, milhares de sites na internet anunciam a “cura natural através das plantas” como um caminho eficaz e seguro aos pacientes, que não raramente substituem terapias convencionais de eficácia comprovada por fármacos ainda não estudados (38-40).

Diante dos resultados obtidos neste trabalho, fica claro que os riscos relacionados ao uso de plantas medicinais são uma realidade da qual não se pode mais fugir. Sendo assim, são necessários maiores estudos a fim de explorar os potenciais terapêuticos e verificar a toxicidade e possíveis riscos relacionados às plantas medicinais utilizadas pela população.

CONCLUSÃO

No presente estudo observamos que:

Apesar da *Valeriana officinalis* L. ser considerada uma planta natural e administrada com grande frequência pela população e pela indústria fitoterápica, a mesma deve ser utilizada com cautela, pois não existem estudos aprofundados sobre uma possível toxicidade de seus componentes. Podemos considerar necessária a realização de outras pesquisas em grupos maiores e por períodos mais extensos para a confirmação dos efeitos da planta no controle de qualidade e produção dos fitoterápicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Banco de dados: medicamentos e hemoderivados. Brasília, Distrito Federal. 2002. [capturado 20 nov. 2013]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/index/htm>>.
2. Koo RJ .Adulterants in Asian patent medicines. N. Engl. Med. 1998; 339:847.
3. De Smet Pagn. Health risks of herbal remedies: An update. Clin. Pharmacol. Ther. 2004; (76): 1-17.

4. Agra MF. Planta medicinal popular dos cariris velhos. João Pessoa: Editora União; 1996.
5. BRASIL. Decreto nº 5813, de 22 de junho de 2006, Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial [República Federativa do Brasil]. Brasília, 23 de junho. 2006.
6. Matos FJA. Farmácias Vivas: Sistema de Utilização de Plantas Medicinais projetado para pequenas comunidades. 3 ed, Fortaleza: Edições USCE; 1998.
7. Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N. Phytotherapy and Qualityo Herbal Medicines. *Fitoterapia*. 2000;(71):58-65.
8. Gallo M, Sarkart M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson ARN, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study. *Arch. Intern. Med.*2000; (160):3141-3143.
9. Adussumilli PS, Lee B, Parekh K, Farrelly PA. A Calculuos eosinophilicchol ecystitisfrom herbal medicine: A review of adverse effects of herbal medicine in surgical patients. *Surgery*. 2002; (131): 352-356.
10. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BR, Stehmenn JR. Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul. 5ª ed. Porto Alegre: Ed. Universidade: UFRGS; 1998.
11. Oliveira F, Akisue G. Fundamentos da Farmacobotânica. 2. ed. Bragança Paulista: Atheneu; 2001.
12. Eisenberg DM. Trends in alternative medicine use in the United States. *Journal Am Med Assoc.*1998;1990-1997.
13. Calixto JB. Efficacy safety quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (Phytotherapeutic agents). *Braz. Med. Biol. Res.* 2000; 2(33): 179-189.
14. Ferrari BT. Fitoterápicos: uma tendência natural. *Rev. Bras. Med.* 2002 Set; 9 (59).
15. Araújo TS. Perfil sócioeconômico dos raizeiros que atuam na cidade de Natal (RN). *Infarma*. 2003 Mar/Abr; 1-3 (15): 77-79.
16. Oliveira BR. Avaliação dos efeitos depressores centrais do extrato etanólico das folhas de *Synadenium umbellatum* Pax. E de suas frações em camundongos albinos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008 Jul/Set; 44(3):155-167.

17. Bucker EOG. Efeito de uma mistura de valepotriatos na resposta de ansiedade induzida em voluntários submetidos a uma situação de estresse psicológico. *Folha Med.* 1993; 106 (4): 151-153.
18. Rocha JBT, Lissner LA, Puntel RL, Fachinetto R, Emanuelli T, Nogueira CW, Soares FAA. Oxidation of delta-ALA- D and DTT mediated by Ascorbic Acid: modulation by buffers depends of free iron. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28:1485-1489.
19. Schumacher B. Lignans isolated from Valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adnosine receptors. *J Nat Prod Cincinnati.* 2002 Aug;(65):1479-1485.
20. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The Induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*2006; 100: 23–30.
21. Akerele O. Medicinal plants and primary health care: an agend for action. *Fitoterapia.* 1998; 59(5): 335-336.
22. Brandão MGL. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2002; 5(1): 56-59.
23. Fugh-Berman A, Ernest E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br. J. Clin. Pharmacol.*2001; (52):587-595.
24. Blumenthal M. Herbs continue slides in mainstream market: sales down 14 percent. *Herbal Gram.*2003; (58):71.
25. Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004; 78:57-64.
26. Houghton P. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *Journal Pharm. Pharmacol.* 1999; 51(3): 505-512.
27. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med.*2001; 1:91-99.
28. Krystal AD, Ressler I. The use of valerian in neuropsychiatry. *CNS Spectr.* 2001; 6(2):841-847.
29. Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E, Morazzoni P. In vitro study on the

interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. *Fitoterapia*. 1993; 64:291-300.

30. Cavadas C, Araújo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T, Ribeiro CF. In vitro study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABA receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung*.1995; 45: 753-755.

31. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3H] Flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H] GABA release. *Neuro. Chem. Res.*2004; 24(5):1373-1378.

32. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor in vitro. *Mol. Brain.Res.* 2005; 138:191-197.

33. Chan TY, Tang CH, Critchley JA. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyoscine, cyproheptadine, valerian). *Post. Grad. Med. J.* 1995; 7:227- 228.

34. Chan TYK. An assessment of the delayed effects associated with valerian overdose. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 36(4):569.

35. Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol.* 1995; 37:364-365.

36. Barreiro JE, Fraga CAM. Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. *Artmed: São Paulo*; 2001.

37. Farah MH, Edwards R. International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2000; 9:105-12.

38. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann. Intern. Med.* 2002; 36:42-53.

39.Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev. Bras. Farmacologia.* 2008; 18: 314-319.

40.Wong A, Castro EGR. Aspectos toxicológicos dos fitoterápicos. *Arq. Bras. Fitomed. Cient.* 2003; 1:96-102.