



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

JAQUELINE RIBEIRO BISSOLI

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO
Valeriana officinalis L.**

Jaqueline Ribeiro Bissoli

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO
*Valeriana officinalis L.***

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof^ª. Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá.

Ariquemes - RO
2013

Jaqueline Ribeiro Bissoli

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO
Valeriana officinalis L.**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador (a): Prof^a. Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Ms. Nelson Pereira da Silva Junior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Esp. Vivianne Guimarães Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 21 de junho 2013

Dedico a minha família, que tanto me ajudou e me encorajou mesmo nos momentos mais difíceis, que se fizeram presente em cada dia que pensei em desistir. A minha mãe, que tanto amo e que sempre por mais difícil que fosse o momento, esteve do meu lado sempre me apoiando. As minhas filhas, por serem a minha inspiração nessa luta e meu querido esposo por estar ao meu lado me ajudando e apoiando em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre estar me guiando a cada passo que dei e me proporcionar concluir mais uma etapa em minha vida.

Divido este momento mágico com minhas filhas Maria Eduarda e Shopia Gabrieli, minha mãe Angelita e meu esposo Uilson, por sempre me compreenderem e me apoiarem em todos os momentos.

Agradeço aos discentes por fazerem parte dessa etapa de minha vida e torná-la mais feliz, que de alguma maneira contribuíram para conclusão de mais essa etapa em minha vida e agradeço em especial minhas amigas irmãs Juliele Cerqueira, Raiane Fernandes, Kelma Lourenço e Adriana Miranda, que tornaram meus dias mais felizes nessa realização e que sem vocês minha vitória não seria completa.

Agradeço aos docentes por cada minuto de sua atenção em prol de minha formação e em especial minha querida orientadora por sua atenção Prof.^a Ms. Fábia Maria Pereira de Sá, o meu muito obrigado por tudo.

Agradeço esta conquista a todos que acreditaram em mim, em meu sonho e sempre me apoiaram e contribuíram para que meus dias de luta fossem mais felizes.

“Quem não faz nada, não tem nada, não é nada e não se torna coisa alguma. Pode evitar o sofrimento e a tristeza, mas não pode aprender, sentir, modificar-se, crescer, amar e viver. Acorrentado por suas certezas, é um escravo. Foi privado do direito de sua liberdade. Somente a pessoa que arrisca é verdadeiramente livre.”

Leo Buscaglia

RESUMO

Apesar do surgimento e do crescimento das indústrias farmacêuticas, os medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais continuam sendo uma alternativa de tratamento, e, entre elas, destaca-se a *Valeriana officinalis*, uma planta com atividade farmacológica contra insônia e ansiedade leve. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre os aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis*L. O que foi alcançado por meio de revisão de literatura. A *Valeriana officinalis*L. é uma planta herbácea, perene, pertencente à família Valerianaceae, sendo nativa da Europa e cultivada na Inglaterra e Estados Unidos. Antigamente era utilizada no tratamento de histerias e outros estados neuróticos e é atualmente utilizada para tratar distúrbios do sono. A Valeriana é também considerada um dos melhores calmantes e antiespasmódicos do reino vegetal, produzindo excelente efeito contra as convulsões. Seu efeito farmacológico e o seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. No Brasil, o seu uso, como medicamento fitoterápico, tem sido regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entretanto, a utilização deve ser cautelosa, pois os fitoterápicos podem apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas como qualquer medicamento.

Palavras-chave: Medicamentos fitoterápicos, *Valeriana officinalis*L., Insônia, Ansiedade.

ABSTRACT

Despite the emergence and growth of pharmaceutical, herbal medicines and medicinal plants continue to be an alternative treatment, and among them, there is the *Valerianaofficinalis*, a plant with pharmacological activity against insomnia and mild anxiety. The aim of this study was to address the chemical and pharmacological aspects of herbal medicine *Valerianaofficinalis*L. What was accomplished by means of literature review. The *Valerianaofficinalis*L. is an herbaceous perennial belonging to the family Valerianaceae, being native to Europe and cultivated in England and the United States. Formerly used to treat hysteria and other neurotic states and is currently used to treat sleep disorders. Valerian is also considered one of the best soothing and antispasmodic of the plant kingdom, producing excellent effect against seizures. Its pharmacological effect and its mechanism of action has not been fully elucidated. In Brazil, its use as herbal medicine, has been regulated by the National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA), however, the use must be cautious because herbal medicines may have adverse effects and drug interactions as any medicine.

Keywords: Herbalmedicines, *Valeriana officinalis* L., Insomnia, Anxiety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Folhas e Flor da <i>Valeriana officinalis</i> L.....	18
Figura 2 – Raiz da <i>Valerina officinalis</i> L.	19
Figura 3 – Estruturas químicas do valpotriatos.....	21
Figura 4 – Estruturas químicas dos monoterpenos	21
Figura 5 – Estrutura química dos ácidos carboxílicos sesquiterpênicos.....	22
Figura 6 – Estrutura química dos aminoácidos.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C	Antes de Cristo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
°C	Graus Celsius
d.C	Depois de Cristo
GABA	Ácido gama-aminobutirico
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
ml	Mililitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resoluções Específicas
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO USO DE PLANTAS COMO RECURSO TERAPÊUTICO	15
4.3 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DA <i>Valeriana officinalis</i> L.	20
4.4 <i>Valeriana officinalis</i> L.: DISTÚRBIOS DA ANSIEDADE E INSÔNIA	23
4.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DA <i>Valeriana officinalis</i> L.	27
4.6 LEGISLAÇÕES DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

INTRODUÇÃO

A história e a origem das plantas medicinais se perdem no tempo. O homem sempre utilizou os recursos do reino vegetal para prevenir e curar suas doenças. Muitos povos, através dos anos, utilizavam plantas medicinais, entre eles se destacam os chineses, os indianos, os egípcios, os gregos e romanos. Na pré-história já se utilizava os vegetais para a cura das doenças e, à medida que observava os animais, o homem verificava que muitas plantas serviam para fins alimentícios e outras eram tóxicas. Os animais, através de seu instinto, diferenciavam as plantas para fins curativos das tóxicas. Além disso, as plantas são utilizadas, muitas vezes, em rituais, por seus efeitos alucinógenos considerados atributos mágicos. (CAVALLAZZI, 2006).

O conhecimento mais antigo que se tem do uso das plantas trata-se de mais de 70 mil anos. As primeiras descobertas foram feitas, por estudos arqueológicos, em ruínas do Irã. Também na China, em 3.000 a.C., já existiam farmacopeias que compilavam as ervas e as suas indicações terapêuticas. A utilização das plantas medicinais faz parte da história da humanidade, tendo grande importância tanto no que se refere aos aspectos medicinais, como culturais. (REZENDE; COCCO, 2002).

Um fator muito importante na utilização das plantas medicinais é o seu valor econômico, pois além de serem mais baratos e acessíveis que os medicamentos sintéticos, o Brasil apresenta grandes fontes de vegetais. Tanto no Brasil, quanto no mundo, tem emergido questionamento em relação ao perigo do uso abusivo de produtos farmacêuticos sintéticos, uma vez que se tem observado um aumento no consumo de plantas medicinais. (SOUZA; MACIEL 2010).

Entre as plantas medicinais merece destaque a *Valeriana officinalis*, que vem sendo usada há mais de 2000 anos, desde os tempos da antiga Grécia e Roma. Seus usos terapêuticos foram descritos por Hipócrates (460-377 a.C) e depois por Dioscórides (séc. I d.C). Já Galeno, no século II, prescrevia essa planta para insônia. (GONÇALVES; MARTINS, 2006).

A *Valeriana officinalis* L., que é utilizada para o tratamento da ansiedade e distúrbios do sono, é uma planta herbácea perene, pertencente à família Valerianaceae. Encontra-se largamente distribuída por toda a Europa e Ásia, mas, devido a seu uso medicinal, está hoje difundida por toda a Europa. (VIEIRA; 2001).

Esta planta era recomendada por médicos árabes, desde a Primeira Guerra Mundial, para tratar neuroses de guerra. Seus efeitos terapêuticos são conhecidos desde o tempo do Renascimento. (VIEIRA; 2001).

Já na antiguidade os extratos e rizomas de *Valeriana officinalis* L. eram empregados no tratamento de várias patologias. A droga vegetal foi usada pela primeira vez como sedativo na metade do século XVIII. Atualmente, dentre as inúmeras espécies, a *Valeriana officinalis* é aquela que vem sendo cultivada em grande escala. Na Grécia e Roma antiga, seus extratos aquosos eram prescritos como analgésico, diurético e antiespasmódico. Já no século XVII, foram utilizados no tratamento da epilepsia. Nessa mesma época, foi usada como digestivo, por possuir ação carminativa e na redução da flatulência e na ocorrência de náuseas, além de relatarem a diminuição de cólicas menstruais, em infecções urinárias e vaginais como antifúngico, mas o seu principal uso se difundiu no século XVII como sedativo leve. (SILVA, 2009).

No Brasil, a *Valeriana officinalis* L. é também comercializada como medicamento fitoterápico com registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo de importância fundamental conhecer os aspectos químicos e farmacológicos, bem como reconhecer os efeitos tóxicos e interações medicamentosas deste importante fitoterápico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Discorrer sobre aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Valeriana officinalis* L.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comentar sobre a evolução de uso de plantas medicinais sobre seus fins terapêuticos;
- Relacionar os princípios ativos do medicamento *Valeriana officinalis* L. com suas atividades farmacológicas;
- Destacar a regulamentação da produção e a comercialização dos medicamentos fitoterápicos no Brasil, com ênfase na *Valeriana officinalis* L.

3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo revisão de literatura, preparado com base em material previamente elaborado por outros autores. O material utilizado foi pesquisado em plataformas *online*, como: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e também nos portais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde (MS). A busca incluiu artigos, teses, documentos oficiais como resoluções e portarias. Para a pesquisa do material pertinente empregou-se os seguintes descritores: Medicamentos fitoterápicos, *Valeriana officinalis* L., Insônia, Ansiedade.

O material selecionado para estruturação do trabalho foi referente aos aspectos químicos e farmacológicos do medicamento *Valeriana officinalis* L; e também sobre a legislação, produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO USO DE PLANTAS COMO RECURSO TERAPÊUTICO

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas com finalidades terapêuticas há milhares de anos. Seu uso popular foi propagado de geração em geração e descrito nas diversas farmacopeias. A partir do desenvolvimento da química orgânica, tornou-se possível obter substâncias puras, através do isolamento de princípios ativos de plantas medicinais. (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

O uso de plantas medicinais no alívio de sintomas de doenças é uma prática antiga. Os primeiros registros dessa prática foram encontrados no Papiro de Ebers há 1500 a.C., e nele foram descritas centenas de plantas medicinais. Os discípulos de Aristóteles, em 384-322 a.C, já haviam catalogado cerca de 500 espécies de vegetais. (VASCONCELOS et al., 2005; VEIGA JR et al., 2005; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Já no final do século passado, mais especificamente nos anos 60, ocorreu, nos países desenvolvidos, iniciando pela Alemanha, França e Reino Unido, e posteriormente difundindo-se para outros países da Europa e América do Norte, um interesse maior pela Fitoterapia. Sendo que, ao invés de se utilizar infusão, cozimento ou tintura dos vegetais, passou-se a empregar formas farmacêuticas mais elaboradas, como os comprimidos, cápsulas e geleias. (SOUSA et al., 2008).

O uso pré-histórico de plantas medicinais mostrou, ao longo dos anos, que determinadas plantas apresentam substâncias potencialmente perigosas. Muitas delas possuem substâncias potencialmente agressivas e, por este motivo, devem ser utilizadas com cuidado, respeitando seus riscos toxicológicos. (VEIGA JR; PINTO; MACIEL, 2005).

Os produtos naturais são utilizados pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos. Assim, as plantas medicinais têm um importante papel na saúde mundial. (SOUSA et al., 2008).

A ANVISA reconhece, dentro daqueles fitoterápicos com maior número de estudos científicos, uma lista de drogas vegetais que tem a permissão de obter o registro simplificado pela indústria, não havendo necessidade de validar as

indicações terapêuticas e segurança de uso. (RIBEIRO; LEITE; DANTAS-BARROS, 2005).

As plantas medicinais começaram a ser padronizadas no início da década de 70, na Alemanha, com um marcador químico ou pelo próprio princípio ativo, para garantir que o paciente que tomar um medicamento fitoterápico, tenha a certeza de que, naquele comprimido ou cápsula, está contida a quantidade reprodutível e necessária para fazer o efeito terapêutico. A Fitoterapia tem sido estimulada na atenção primária à saúde, principalmente em países em desenvolvimento, com o aval da Organização Mundial de Saúde (OMS), como uma estratégia política para minimizar desigualdades sociais e tornar a saúde um bem universal. O Brasil possui umas das regulamentações mais avançadas do mundo para fitoterápicos. (CAVALLAZZI, 2006).

O mercado de fitoterápicos vem se tornando cada vez mais significativos no mercado de medicamentos. O setor movimentava globalmente US\$ 21,7 bilhões por ano. No Brasil, não existem dados oficiais atualizados, porém, estima-se que esse mercado gira em torno de US\$ 160 milhões por ano. No Brasil, o principal órgão responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados é a ANVISA. (CARVALHO et al., 2008).

Hoje em dia, a Fitoterapia vem sendo utilizada como uma terapêutica tradicional que vem cada vez mais sendo recomendada internacionalmente pela OMS como forma de apoio à implantação de políticas farmacêuticas públicas de baixo custo e eficácia garantida. (OGAVA et al., 2003). As plantas medicinais continuam ocupando lugar de destaque no arsenal terapêutico e, muitas vezes, é o único recurso de muitas comunidades e grupos étnicos. (MACEDO et al., 2007).

Segundo a OMS, cerca de 80 % da população, em países em desenvolvimento, utiliza-se de práticas tradicionais na atenção primária à saúde e desse total 85 % fazem uso de plantas medicinais. Todos os fitoterápicos industrializados tem que ser registrados na ANVISA, antes de serem comercializados, a fim de garantir que a população tenha acesso a um medicamento seguro com eficácia e qualidade comprovada, assim se evita a possibilidade de contaminação e se padroniza o modo e quantidade de uso, permitindo maior segurança para o consumidor. A Valeriana está entre as plantas que mais possuem registro na ANVISA, estando entre as 34 espécies, no registro simplificado de fitoterápicos, ela tem registro facilitado por não precisar comprovar segurança e

eficácia terapêutico, devido já serem amplamente conhecidos pela sociedade científica. (CARVALHO et al., 2007).

O uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, deve ser feito de maneira adequada, para não ocasionar problemas a saúde, esses problemas podem ser, desde a ineficácia terapêutica, até reações adversas. Por isso é importante que se faça o controle sanitário destes produtos e também a conscientização da população sobre seus riscos, já que a ideia de que plantas naturais não fazem mal a saúde ainda é bem disseminada pela população. (CARVALHO et al., 2007).

Atualmente, a maior parte dos fitoterápicos é utilizada por automedicação e não tem o seu perfil tóxico bem conhecido. No Brasil, o uso de plantas medicinais é promovido também pela crise econômica que afeta o país, isso, aliado ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, ao custo dos medicamentos industrializados e uma tendência dos consumidores a utilizarem produtos de origem natural, decorrente de uma “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos. (SILVEIRA et al., 2008).

Pode-se concluir que a Fitoterapia é uma alternativa medicamentosa segura, eficaz e barata. O seu potencial benéfico demonstrado pela Fitoterapia no atendimento primário a saúde é inquestionável, e a população com certeza é uma das maiores beneficiadas com esta terapêutica. (OGAVA et al., 2003). Existem aproximadamente 400 produtos a base de Valeriana comercializados na Alemanha e 25 no Reino Unido, com propriedades ansiolíticas e hipnóticas, contra apenas treze no Brasil. (PINHEIRO, 2003).

O uso de plantas medicinais no Brasil na população indígena já vem sendo descritos pelos descobridores portugueses desde 1500 e, em meados do século XVI, o uso de plantas medicinais já se perpetuou por várias gerações e, ainda hoje, é bastante utilizado, representando uma alternativa para a população carente. (TUROLLA et al., 2006).

4.2 CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS DA *Valeriana officinalis* L.

A espécie de *Valeriana officinalis* L. (Figuras 1 e 2) é uma planta herbácea, perene, pertencente à família Valerinaceae. A palavra valeriana deriva de uma palavra em latim *valere*. (GONÇALVES; MARTINS, 2005).

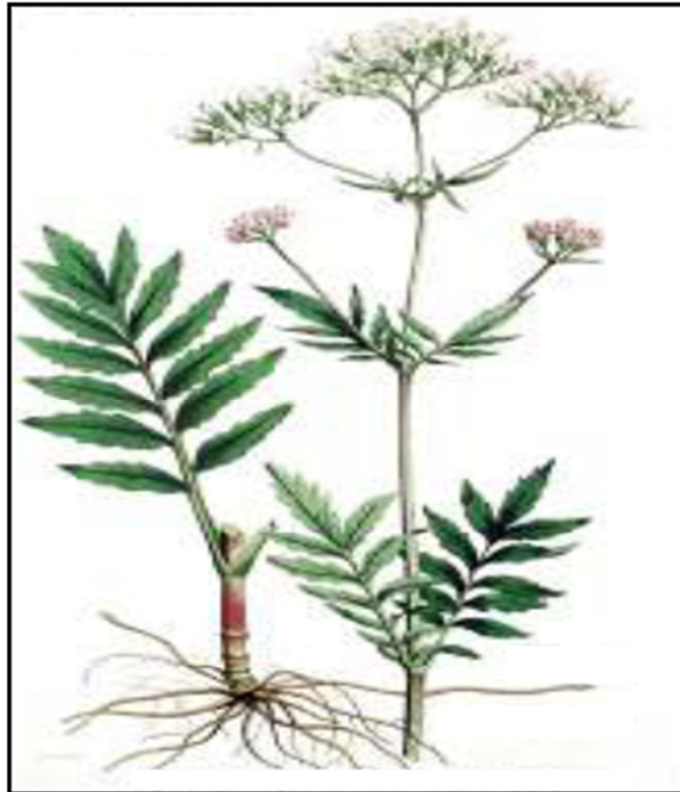


Figura 1 – Folhas e Flor da *Valeriana officinalis* L.

Fonte: Secchi e Virtuoso (2012)



Figura 2 – Raiz da *Valeriana officinalis* L.

Fonte: Secchi e Virtuoso (2012)

A valeriana é uma planta nativa da Europa e é típica de lugares úmidos com clima temperado, principalmente florestas e margens de rios, sendo muito cultivada na Europa Central. A parte da *Valeriana officinalis* L. utilizada é a raiz. Esta pode ser inteira ou fragmentada. (GONÇALVES; MARTINS, 2005). As raízes devem ser secas a uma temperatura inferior a 40 °C. Segundo a Farmacopeia Europeia, a raiz inteira deve conter não menos de 5 mL/ kg de óleo essencial, e a raiz fragmentada seca, não menos de 3 mL/kg de óleo essencial. Ainda segundo a Farmacopeia Europeia, o extrato seco deve ainda conter não menos de 0,17 % de ácidos sesquiterpênicos, sendo que eles são expressos em ácido valerênico. (GONÇALVES; MARTINS, 2005).

O gênero *Valeriana* inclui mais de 250 espécies, mas a mais comumente utilizada na terapêutica é a *Valeriana officinalis* L., apesar da *Valeriana edulis* (valeriana mexicana) e *Valeriana wallichii* (valeriana indiana) também serem utilizadas. (SECCHI et al., 2012).

4.3 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DA *Valeriana officinalis* L.

A composição química da valeriana varia de acordo com a subespécie, com a variedade, idade da planta, condições de crescimento, idade e tipo de extrato. Na raiz da valeriana há mais de 150 componentes já identificados e entre eles estão monoterpenosbicíclicos (valpotriatos– valtrato e dihidrovaltrato), óleos voláteis (valeranona, valerenal e ácidos valerênicos), sesquiterpenos, lignanas e alcaloides. Contém também aminoácidos livres, como o gama-aminobutírico (GABA), tirosina, arginina e glutamina. (GONÇALVES; MARTINS, 2005).

Os medicamentos fitoterápicos à base de valeriana podem interagir com barbitúricos e benzodiazepínicos, provocando aumento dos efeitos terapêuticos desses fármacos e potencializando a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC). Sabe-se que o ácido valerênico, a valeranona, o óleo volátil e o extrato aquoso da valeriana prolongam o tempo de sono induzido por pentobarbital. (ALEXANDRE; SIMÕES; BAGATINI, 2008).

Os ácidos valerênicos diminuem a degradação do aminobutírico (GABA) na fenda sináptica, que é responsável pela ação sedativa do extrato. A valeriana possui ação sedativa e esta poderá ser potencializada quando utilizada com benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos, álcool e anestésico, promovendo assim maior tempo de sedação. (SILVA, 2009).

Já os valpotriatos estão presentes somente na planta fresca. Podem eventualmente existir em pequenas quantidades se a secagem for realizada corretamente, em temperatura inferior a 40°C, uma vez que são altamente instáveis e decompõem-se facilmente pelo calor, umidade ou variações de pH, originando outros compostos. Apesar disso, são insolúveis em água, existindo apenas em preparações não aquosas. (SECCHI et al., 2012).

A decomposição dos valpotriatos (Figura 3) produz pequenas quantidades do ácido isovalérico, que é responsável pelo odor característico desagradável da planta. As extrações da valeriana são realizadas através da imersão de raiz seca ou rizoma da planta em solução (água, etanol e água ou metanol e água), isso seguida de centrifugação e após, o processo de centrifugação, secagem para se extrair e depois concentrar os componentes da planta. Já segundo a Farmacopeia Americana de Ervas, a extração de ácido valerênico exige pelo menos 30 % de álcool e a extração de valpotriatos exige 70 % de álcool. (SECCHI et al., 2012)

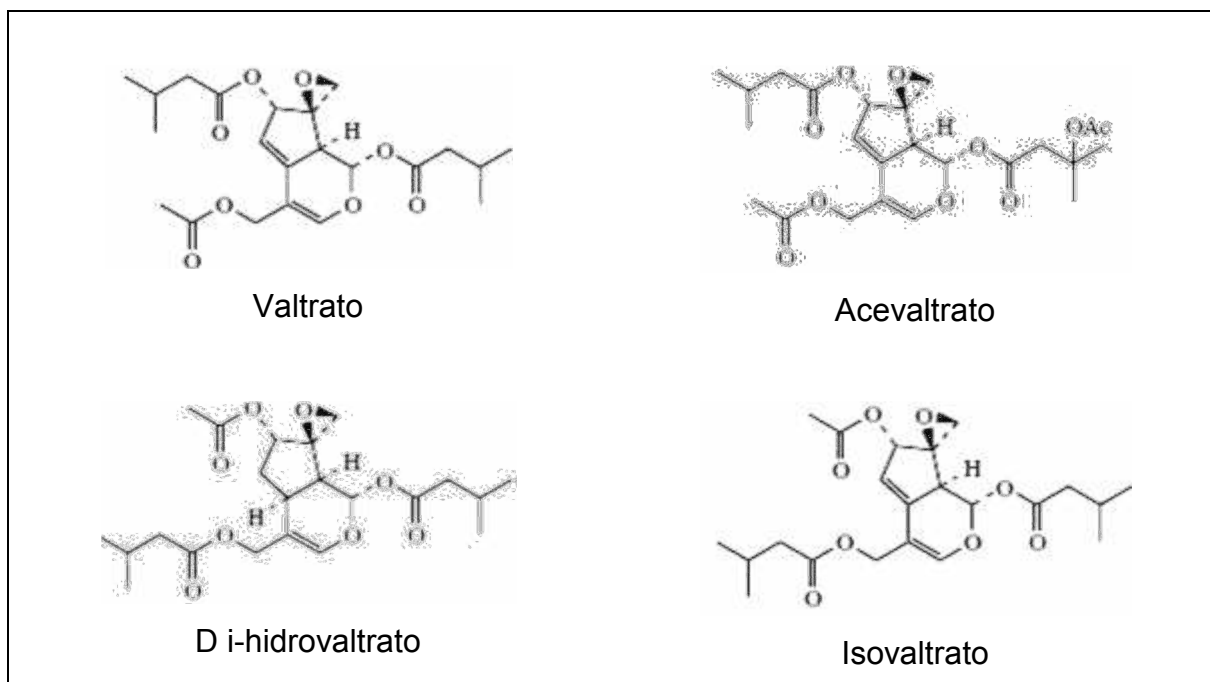


Figura 3 – Estruturas químicas do valpotriatos

Fonte: Secchiet al., (2012)

Substâncias da droga que têm despertado interesse médico são valepotriatos e sesquiterpenos. Os valpotriatos são designados, normalmente, como sendo responsáveis pelo efeito principal da valeriana, ou seja, o efeito sedativo. (SOLDATELLI; RUSCHEL; ISOLAN, 2010).

Entre os componentes químicos, encontram-se os monoterpenos (Figura 4), dos quais borneol principalmente encontra-se na forma de éster acetato e isovalerato de bornilo, sendo o acetato de bornilo um dos compostos majoritários do óleo essencial e os sesquiterpenos, como valeranona, valeranal, valeranol e valerianol. (GONÇALVES; MARTINS, 2005)

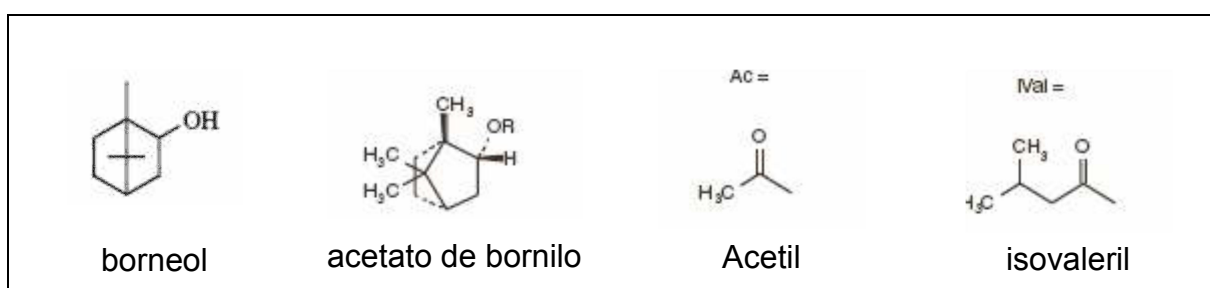


Figura 4 – Estruturas químicas dos monoterpenos

Fonte: Gonçalves e Martins (2005)

Ácidos carboxílicos sesquiterpênicos (Figura 5) são menos voláteis, dos quais fazem parte os ácidos valerênico, acetoxivalerênico e hidroxivalerênico. (SILVA, 2009).

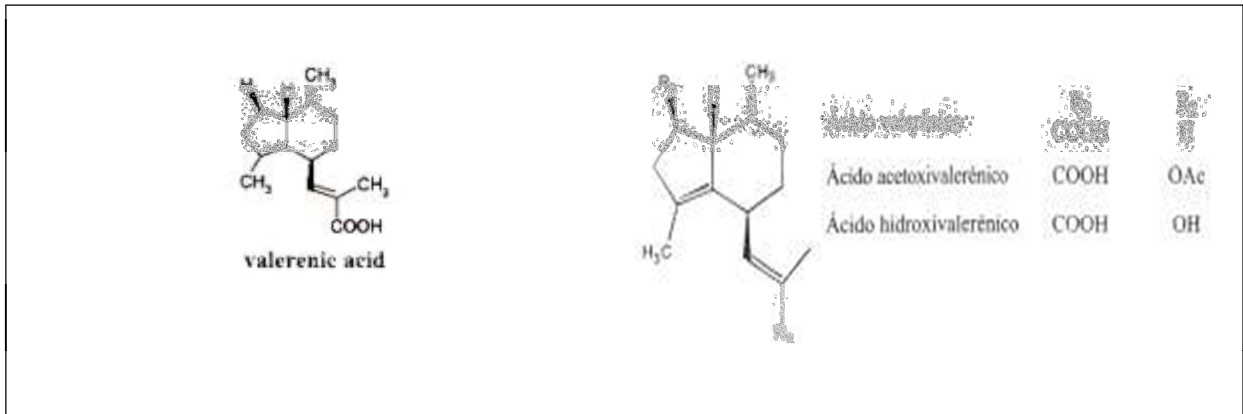


Figura 5 – Estrutura química dos ácidos carboxílicos sesquiterpênicos

Fonte: Gonçalves e Martins (2005)

Foram também encontrados na *Valeriana officinalis*, alguns outros constituintes químicos importantes que estão incluídos os aminoácidos glutamina e ácido aminobutírico (Figura 6). (GONÇALVES; MARTINS; 2005).



Figura 6 – Estrutura química dos aminoácidos

Fonte: Gonçalves e Martins (2005)

Segundo Soldatelli et al. (2010), a valeriana tem uma ação combinada de três princípios ativos que são responsáveis por seu mecanismo farmacológico, ou seja, atividades análogas àquelas dos fármacos tranquilizantes e hipnótico-sedativos:

1. Valpatriatos: atuam na formação reticular por meio de um efeito estabilizante sobre os centros vegetativos e emocionais, restaurando o equilíbrio autônomo-fisiológico;

2. Sesquiterpenos: incluem os ácidos valerênicos e seus derivados. Inibem a enzima que metaboliza o GABA (GABA transaminase), aumentando os níveis desse mediador no SNC. Não têm quaisquer efeitos citotóxicos e têm boas propriedades sedativa e tranquilizante;

3. Lignanas: induzem à sedação.

Os princípios ativos da valeriana são, em primeiro lugar, os valepotriatos (valtrato, isovaltrato e dehidrovaltrato), um grupo químico instável de ésteres. Uma vantagem potencial da valeriana sobre os benzodiazepínicos é a ausência de sonolência ao despertar se tomadas em dosagem recomendadas. (SOLDATELLI et al., 2010).

4.4 *Valeriana officinalis* L.: DISTÚRBIOS DA ANSIEDADE E INSÔNIA

A ansiedade é um estado emocional, com componentes psicológicos e fisiológicos normais às experiências humanas. No entanto, quando não existe um fator conhecido gerador dessa ansiedade, esta passa a ser patológica. Desde a antiguidade, a ansiedade e o sono são problemas comuns da população e por isso, em geral, e constituem motivo frequente de impacto na funcionalidade dos indivíduos. (NUNES et al., 2011).

A ansiedade pode ser compreendida como uma resposta do ser humano para o desconhecido. A ansiedade tem o propósito de nos proteger dos perigos que ameaçam a nossa existência, ou os nossos valores. Portanto, ela é útil para a sobrevivência e desenvolvimento, desde que mantida em níveis suportáveis, quando atua como um estímulo à consciência, à vigilância e à ação. (PINHEIRO, 2003).

A ansiedade é um estado normal ao ser humano, desde que tenha um fator gerador, a partir do momento que não há um fator que gere esse transtorno, esse passa a ser patológico. É um dos transtornos mais comuns da população mesmo que seja em apenas alguns momentos de sua vida. E com isso, pode trazer sensações de medo e insegurança, o que pode ser generalizada ou focada em situações específicas. (COSTA; MARTINI, 2005).

A busca por uma explicação para o processo do sono já 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* dormia numa caverna escura onde o sol nunca brilhava e o onde passava *lethe*, o rio do esquecimento cercado de canteiros de papoula, e ele gerou *Morpheu*, o deus que governava os sonhos. Já em 1803, um farmacêutico isolou o alcaloide ativo do ópio e colocou seu nome de *morphium* numa referência a morfeu e logo esse nome foi mudado para morfina, e esse nome é usado até os dias de hoje. O sono já foi descrito de um ponto de vista de resposta ao ambiente podendo ser desde ambientes tranquilos induzindo ao sono, ou ambientes agitados despertando o sono. (VELOSO et al., 2008).

O nervosismo, as dificuldades para dormir e a insônia afetam aproximadamente um quinto da população e são indicadores muito comuns para o uso de alguns fitoterápicos. As várias queixas sobre problemas de sono vêm aumentando com a idade e as mulheres são afetadas mais frequentemente 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. Já é possível evidenciar que o nervosismo e a dificuldade para dormir atingem grande parte da população, representando demandas importantes para o uso de fitoterápicos. Dentre esses fitoterápicos, encontra-se em destaque a *Valeriana officinalis* L. com propriedades ansiolíticas e hipnóticas. (VELOSO et al., 2008).

A valeriana tem como indicação atividade ansiolítica e sedativa, sendo utilizada com o intuito de induzir o sono e reduzir a tensão nervosa, além das especulações da sua interação com medicamentos sedativos, mas seu mecanismo de ação não se encontra bem definido. (AMORIM, 2010).

As virtudes medicinais da valeriana foram comentadas pela primeira vez por um médico egípcio do século IX a.C. Em torno do ano 1000, falava-se da valeriana como um medicamento capaz de curar uma série de doenças, sobretudo o nervosismo e a epilepsia. Atualmente reconhece-se a valeriana como eficaz contra ansiedade, angústia, leves desequilíbrios do sistema nervoso, sem contra indicações e sem provocar consequências danosas. (SOLDATELLI; RUSCHEL; ISOLAN, 2010).

O tratamento crônico com *Valeriana officinalis* produz efeitos suaves de indução ao sono, sem causar danos ao SNC, um mecanismo muito importante para se explicar a atividade farmacológica da valeriana são as interações com os receptores dos neurotransmissores GABA, no entanto, o mecanismo de ação envolvido no efeito neuroprotetor da planta ainda não se encontra elucidado. (SUDATI, 2012).

Seu principal efeito consiste em reduzir o tempo de indução do sono. Os ácidos valerênicos parecem diminuir a degradação do ácido gama aminobutírico (GABA). Deste modo, a concentração deste ácido aumenta na fenda sináptica, causando o efeito sedativo. (COSTA; MARTINI, 2005).

O mecanismo sedativo da valeriana pode ser potencializado quando administrada com benzodiazepínicos, narcóticos, barbitúricos, alguns antidepressivos, e álcool, com isso aumentando seu tempo de sedação. As soluções extrativas desta droga apresentam álcool, o que poderá causar náuseas ou vômitos quando administrados com metronidazol ou dissulfiram. A valeriana poderá interagir com certos fármacos que utilizam metabolismo hepático. (COSTA; MARTINI, 2005). Sabe-se que o ácido valerênico, a valeranona, o óleo volátil e o extrato aquoso da valeriana prolongam o tempo de sono induzido pelo pentobarbital. (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008).

Já existem outros mecanismos, que podem contribuir para as propriedades sedativas de valeriana são os altos níveis de glutamina, no extrato. Diferentemente do GABA, a glutamina atravessa a barreira hemato-encefálica mais eficazmente, já podendo ser convertido o GABA nos terminais nervosos. Além desses, existem ainda outros componentes, como os monoterpenos, que se decompõem na presença da enzima oxidase em ácido valerênico e metilcetona. O primeiro tem ação antiespasmódica e o segundo ligeiramente anestésico. (VIEIRA; 2001). Já que os valepotriatos, o ácido valerênico, a valeranona, o GABA, a glutamina e outros compostos ainda desconhecidos, poderiam ser os responsáveis pelas atividades terapêuticas desta planta. (ALEXANDRE; SIMÕES; BAGATINI, 2008).

As reações adversas relatadas pelo uso da *Valeriana officinalis*L. são ocasionais, sendo citada a queimação retro-esternal, dispepsia, diarreia e reações alérgicas cutâneas. Em pessoas suscetíveis, muito raramente, podem ocorrer efeitos similares aos da cafeína, como taquicardia e insônia, que desaparecem quando a medicação é interrompida. Os extratos de *Valeriana officinalis*L. são considerados uma medicação segura, porque produzem pouco ou nenhum efeito colateral. Diferentemente dos Benzodiazepínicos, não potencializam os efeitos do álcool nem dos depressores do SNC, não interferem na capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas, e não causam dependência física e/ou psicológica central. (PINHEIRO; 2003). O tratamento com a valeriana pode ter induzido melhora nos níveis de ansiedade, tensão, irritabilidade, insônia e distúrbios gastrintestinais em

humanos, como também ação indutora do sono em estudos clínicos e experimentais.

Em um estudo randomizado, multicêntrico, que envolveu 121 pacientes, demonstrou-se melhorias na taxa de qualidade do sono com o uso de valeriana administrada uma hora antes de se deitarem, por 28 dias. Obtendo-se 66 % de satisfação no tratamento, quando comparado com o grupo controle. Em outro estudo, realizado com oito pacientes voluntários que apresentavam dificuldade para dormir, foi utilizada a raiz da planta, sendo administrada em doses de 450 a 900 mg e que provocou diminuição do tempo requerido para a consolidação do sono. (COSTA, MARTINI; 2005).

Em uma pesquisa realizada que buscava comparar a atividade ansiolítica da *Valeriana Officinallis* L. e do Diazepan, os resultados comportamentais mostraram um efeito ansiolítico e hipnótico da *Valeriana Officinallis*L. Observou-se acentuada atividade ansiolítica em todos os testes, se assemelhando até algumas vezes superando os efeitos do padrão Diazepam, sendo a dose mais eficaz a de 200 mg/kg. Essa ação pôde ser confirmada pela sua depressão do SNC no teste de indução de sono. (ALMEIDA; LUNA, 2010). Segundo Turolla (2004), os principais nomes comerciais e fabricantes de medicamentos a base de valeriana (Figura 7), são:

Valeriane: extrato seco de *Valeriana officinalis* 50 mg, padronizado a 0,4mg (0,8%) de ácidos valerênicos.

Sonhare (drágea): extrato seco de *Valeriana officinalis* 50 mg.

Valerix (drágea): comprimido revestido de extrato seco de *Valeriana officinalis* L. a 0,8% de ácidos valerênicos (equivalente a 0,4 mg de ácido valerênico).

Sonoripam (drágea): extrato seco de *Valeriana officinalis* 50 mg.

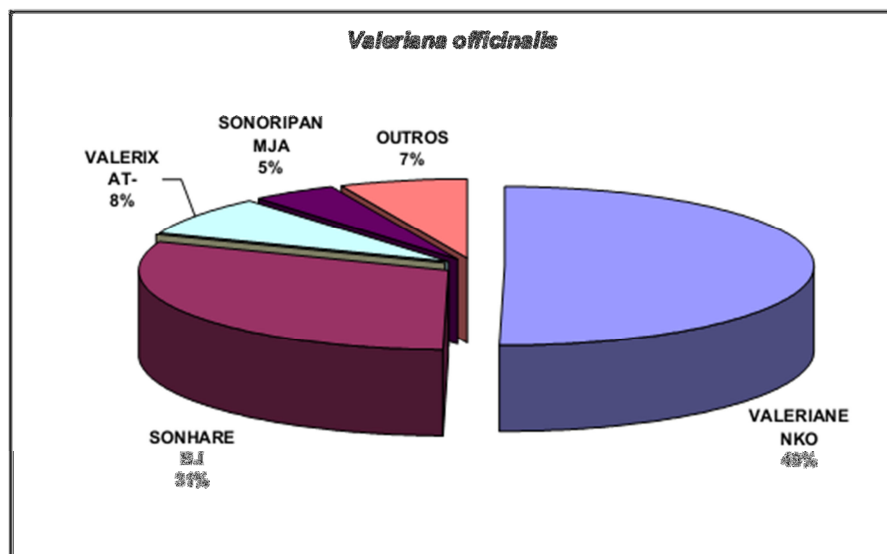


Figura 7 – Principais medicamentos comercializados a base de *Valeriana officinalis* L.
 .Fonte: Turolla (2004)

4.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DA *Valeriana officinalis* L.

Interações farmacológicas acontecem quando se toma dois ou mais medicamentos juntos que são incompatíveis entre si embora, as suas utilizações sejam benéficas. Entretanto, a administração conjunta seja prejudicial, podendo aumentar ou diminuir suas ações adversas. O risco de interação aumenta quando não há orientação de uso do medicamento, constituindo-se num risco permanente quando interferem na absorção, redução da ação ou até mesmo anulação dos efeitos associados. (SILVA, 2009).

O perfil farmacológico da valeriana, que sempre tem sido considerada como um agente calmante e um bom auxiliar do sono, é, basicamente, isento de efeitos colaterais nas doses recomendadas. Também não foi relatada nenhuma toxicidade aguda dos extratos de valeriana em estudos com ratos e não apresentou nenhuma alteração nos animais grávidos. (SOLDATELLI; RUSCHEL; ISOLAN, 2010).

A valeriana, associada com ginseng, gincobiloba, e kavakava, geralmente é usada para diminuir a ansiedade e induzir ao sono. Já o ginseng e gincobiloba associado com valeriana ajuda a diminuir a ansiedade. (SILVA, 2009).

A valeriana apresenta potenciais interações com fármacos que também atuam no sistema nervoso central, pois podem ocorrer efeitos aditivos, sinérgicos

e/ou antagônicos e, assim, causar potencialização ou redução dos efeitos sedativos destes fármacos. Isto é muito importante pelo fato de que, um grande número de pessoas, utiliza medicamentos com ação no sistema nervoso central e se automedicam com medicamentos fitoterápicos à base de valeriana. (ALEXANDRE; GARCIA; SIMÕES, 2005).

Alguns efeitos indesejáveis foram observados, quando usados por tempo prolongado ou em altas doses, tais como: excitabilidade, náuseas, midríase, diarreias, cefaleias, vertigem, entre outros. Porém, estes sintomas desaparecem com a suspensão da droga. Além disso, a valeriana tem se mostrado mais eficaz na diminuição do tempo de indução do sono, quando comparado com a cava-cava. É importante ressaltar que os efeitos colaterais relatados também foram menores, principalmente no que diz respeito aos efeitos hepatotóxicos das drogas. (COSTA; MARTINI; 2005).

4.6 LEGISLAÇÕES DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Fitoterápico, de acordo com a legislação sanitária brasileira, é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Os fitoterápicos sempre apresentaram uma parcela significativa no mercado de medicamentos. É a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde, que tem como papel proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso, sendo também o órgão responsável pela regulamentação de plantas medicinais. Uma das ações realizadas pela ANVISA, para garantir a segurança da saúde da população, é o registro de medicamentos, etapa na qual os mesmos são avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade, antes de serem expostos a venda para utilização pela população. (NETTO et al., 2007).

A regulamentação em vigor para o registro de medicamentos fitoterápicos é a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004, que determina os aspectos essenciais ao registro, como identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrão de qualidade e identidade e provas de eficácia e segurança, que validem as indicações terapêuticas propostas. (NETTO et al., 2007).

Para os medicamentos fitoterápicos, há também Resoluções Específicas (RE), como a 88/2004 e 89/2004, que contemplam a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos; a lista de registro simplificado RE 90/2004, contendo o guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos; e RE 91/2004, que trata do guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. (BRASIL, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas medicinais é tão antigo que se confunde com a história da humanidade e, ainda hoje, mesmo com o advento da indústria farmacêutica, o uso de medicamentos fitoterápicos é comum. Entre eles, merece destaque a *Valeriana officinalis* L. que tem atividade ansiolítica, apresentando eficácia semelhante aos ansiolíticos sintéticos. Entretanto, o uso deve ser cauteloso, pois os fitoterápicos podem apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas como qualquer medicamento.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Rodrigo. F.; GARCIA, F. N. e SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farm. Bonaerense**. v. 24, n. 2, p. 300-309 dez. 2005.

_____; BAGATINI, Fabíola; SIMOES, Cláudia M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. **Rev. bras. farmacogn.** vol.18, n.3, p. 455-463. 2008.

AMORIN, João Pedro Pereira. **Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O papel do Farmacêutico**. Universidade Fernando Pessoa – Faculdade Ciências da Saúde. Monografia apresentada para obtenção do grau de licenciado em ciências farmacêuticas. Porto, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 88 de 16 de março de 2004. Dispõe Sobre a Lista de Referências Bibliográficas para Avaliação de Segurança e eficácia de Fitoterápicos. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=40&data=18/03/2004>>. Acesso em: 10 maio 2013.

CARVALHO, Ana.C.B.; NETTO, E.M.N; NUNES, D.S.G.; BARATELLI, T.G. e SHUQUAIR, N.S.M.S.A.Q. **Revista T&C Amazônica**, ano V, nº 11, junho de 2007.

_____, BALBINO, Evelin E.; MACIEL, Artur and PERFEITO, João P. S.. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev. bras. farmacogn.** vol.18, n.2, p. 314-319. 2008.

CAVALLAZZI, Mariângela Lunardelli. **Plantas Medicinais na Atenção Primária à Saúde**. Universidade Federal De Santa Catarina Centro De Ciências Da Saúde. Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Florianópolis, 2006.

COSTA, I. C.; MARTINI, F. A. N. **Estudo da Eficácia da Valeriana officinalis Forst (Dipsacales: Valerianaceae) e do Piper methysticum FRANZ (Piperales: Piperaceae) em Síndromes de Ansiedade**. Departamento de Ciências Farmacêuticas - Faculdades Integradas de Ourinhos/FIO/FEMM, 2005.

FOGLIO, M. A. et al., **Plantas Medicinais Como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar**. 7 de out. de 2006. Disponível em: <http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_04_7.pdf>. Acesso em: 01/04/2013.

GONÇALVES, Sara; MARTINS, Ana Paula. Valeriana Officinalis. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, ano 3, n. 2, p. 209-222, 2005.

MACEDO, A.F.; OSHIWA, M.; GUARIDO, C.F. Ocorrência do uso de plantas medicinais por moradores de um bairro do município de Marília-SP. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**, v.28, n.1, p.123-8, 2007.

NUNES Ana; SOUSA, Marlene. Utilização da Valeriana nas Perturbações de Ansiedade e do Sono, Qual a Melhor evidência? **Acta Med Port.** vol. 24 p.961-966, 2011.

OGAVA, S.E.N. et al. Implantação do programa de fitoterapia "Verde Vida" na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). **Rev. bras. farmacogn.** vol.13, p. 58-62. 2003.

PINHEIRO, Marcos Luciano Pimenta. **Avaliação dos efeitos da Valeriana officinalis L no controle da ansiedade em pacientes submetidos aexodontias de terceiros molares mandibulares inclusos.** Universidade Estadual de Campinas - Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Piracicaba – SP, 2003.

RIBEIRO, A.Q.; LEITE, J.P.V; DANTAS-BARROS, A.M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. **Rev. bras. farmacogn.** vol.15, n.1, p. 65-70. 2005.

REZENDE, Helena Aparecida de; COCCO, Maria Inês Monteiro. A Utilização de Fitoterapia no Cotidiano de uma População Rural - The PhytoterapyUtilization In The Rural PopulationRoutine. **RevEscEnferm USP**, 2002.

SECCHI, Paula; VIRTUOSO, Suzane. O Efeito da Valeriana no Tratamento da Insônia. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.13, n.1, Jan. - Mar.2012.

SILVA, Andréia Loviane. **Análise Química de Espécies de Valeriana Brasileiras.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Instituto Federal de Química. Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de doutor em Química. Porto Alegre, Janeiro de 2009.

SILVEIRA, Patrícia Fernandes da; BANDEIRA, Mary Anne Medeiros e ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev. bras. farmacogn.** vol.18, n.4, p. 618-626. 2008.

SOLDATELLI, Mariana Varaschin; RUSCHEL, Karoline; ISOLAN, Tânia Maria Pereira. Valeriana officinalis: uma alternativa para o controle da ansiedade odontológica?.**Stomatós.** vol.16, n.30, pp. 89-97. 2010.

SOUSA, Francisca C. F. et al. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Rev. bras. farmacogn.** vol.18, n.4, pp. 642-654. 2008.

SOUZA, Fernando Santana; MACIEL, Carla do Couto Soares. Produtos Fitoterápicos e a Necessidade de um Controle de Qualidade Microbiológico. **Revista Eletrônica de Ciências** - v. 3, n. 2 - julho a dezembro de 2010.

SUDATI, JéssieHaigert. **Avaliação do Potencial Terapêutico da Valeriana officinalis e do Disseleneto de Difenila Frente à Toxicidade Induzida por Rotenona em Drosophilamelanogaster**. Universidade Federal de Santa Maria – Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas. Tese de doutorado, Santa Maria-RS, 2012.

TUROLLA, Monica Silva dos Reis; NASCIMENTO, Elizabeth de Souza. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** vol.42, n.2, p. 289-306. 2006.

VASCONCELOS C. et al. Validação de plantas medicinais com atividade antihelmíntica. Botucatu 2005. **Revista.brasileira.plantas.medicinais.**, v.7, n. 3, p. 97-10, 2005.

VEIGA JUNIOR, V. F., PINTO A. C. MACIEL M. A. Plantas Medicinais: Cura Segura?. Rio de Janeiro RJ, **Quím. Nova**. v. 28, n.3, p. 519 a 528, 2005.

VELOSO, D. P.; GUIDINI, P.; COMÉRIO, R. M. A.; G. SILVA. Plantas utilizadas em fitomedicamentos para os distúrbios do sono. **Natureza online**. vol. 6, n.1, p. 29-35. 2008.

VIEIRA, Paulo Américo. Valeriana officinalis - extrato seco (mín.0,8% de ácidos valerênicos) - Ansiolítico – Calmante – Sedativo – Relaxante. **REV. 00/08.01/VBB**, São Paulo, 2001.