

Valeriana Officinalis

Valeriana Officinalis

Sara Gonçalves¹, Ana Paula Martins²

¹ Farmacêutica Comunitária - Farmácia Marbel, Avenida de Roma, N° 131 A, 1700-346 Lisboa - Portugal

² Parque de Saúde de Lisboa, Av. Do Brasil, 53, 1749-004 Lisboa - Portugal

Resumo

Apresenta-se a monografia da planta medicinal *Valeriana officinalis* L., referindo-se as suas principais características, constituintes químicos, utilizações históricas e actuais, com relevo para as indicações terapêuticas recomendadas, tipos de preparações utilizadas, posologia e modo de administração, interacções, advertências e efeitos secundários.

Palavras-chave: *Valeriana officinalis*, constituintes químicos, indicações terapêuticas, posologia, interacções, efeitos secundários, óleo essencial, ácido valerénico, valpotriatos.

Abstract

The monograph of the medicinal plant, *Valeriana officinalis* L. is presented, with reference to its main characteristics, chemical makeup, historical and current usage, with emphasis on recommended therapeutic indications, types of preparations used, posology and mode of administration, interactions, warnings and secondary effects.

Key-words: *Valeriana officinalis*, chemical constituents, therapeutic use, posology, interactions, secondary effects, essential oil, valerianic acid, valepotriates.

Características e Identificação

Os órgãos subterrâneos de *Valeriana officinalis* têm cor cinzento-amarelada a cinzento-acastanhada.^[7]

A sua identificação é extensamente descrita nas farmacopeias portuguesa e europeia. São referidas as características macroscópicas e microscópicas do fármaco, apresentando-se um cromatograma onde se identifica a presença do ácido valerénico e do ácido hidroxi-valerénico, pela coloração violeta que dão com solução de aldeído anísico, sendo também referido um método de doseamento dos ácidos sesquiterpénicos acetoxivalerénico e valerénico por cromatografia líquida após extracção a quente com metanol anidro.^[7,8,27]

A farmacopeia americana também descreve semelhantes ensaios de identificação macroscópica, microscópica e por cromatografia em camada fina.^[9]

Uso medicinal: História

A *Valeriana officinalis* tem sido usada como planta medicinal há mais de 2000 anos, desde o tempo da antiga Grécia e Roma^[17] onde já a usavam como diurético, analgésico e espasmolítico.^[38]

Os seus usos terapêuticos foram descritos por Hipócrates (460-377 a.C.)^[17,24,35] e mais tarde por Dioscórides (séc.I d.C.).^[24] No século II, Galeno já prescrevia esta planta para a insónia.^[17,18,22,24]

Dioscórides e Galeno referem-se à valeriana nas suas obras como “phu” (ou “fu”), uma expressão de aversão devido ao seu odor desagradável.^[6,24]

O nome valeriana só começou a ser utilizado por volta dos séculos IX ou X.^[6,24] Pensa-se que a palavra terá vindo do latim “valere” que significa estar saudável ou forte.^[6,18,25]

Parece também que o nome da planta pode ter sido dado em honra de *Publius Aurelius Licinus Valerianus*, imperador de Roma entre 253 e 260.^[25]

Foi referido por Galeno o uso da valeriana no tratamento da epilepsia em crianças e adultos.^[25] Nos finais do século XVI, o italiano Fabius Columna, que sofria da doença, relatou a sua cura pessoal por ter tomado raiz de valeriana em pó, o que parece ter-lhe controlado as crises.^[42]

Cinquenta anos depois, foram relatados por Dominicus Panarolus mais 3 casos de sucesso da valeriana no tratamento desta doença.^[6] No entanto, nos finais de 1700 começou a pôr-se em causa a eficácia da valeriana na epilepsia.^[25]

O valor da valeriana como planta antiespasmódica e promotora do sono estava bastante bem estabelecido nos séculos XVII e XVIII.^[25] No entanto, em meados do século XIX, esta planta foi considerada como estimulante, pois causava os mesmos sintomas que se julgava tratar e por este motivo caiu um pouco em descrédito.^[17]

Characteristics and Identification

The subterranean organs of the *Valeriana officinalis* have a greyish-yellow to greyish-brown color.^[7]

Its identification is extensively described in the Portuguese and European pharmacopeias. The macroscopic and microscopic characteristics of the drug are referred, where a chromatogram is presented and the presence of valerianic acid and hydroxyvaleric acid is identified by the violet coloring that it gives off with anisic aldehyde. There is also reference to a dosage method of the sesquiterpene acids (acetoxivalerenic and valerenic) through liquid chromatography after hot extraction with anhydrous methanol.^[7,8,27] American pharmacopoeia also describes similar attempts at macroscopic, microscopic and thin-layer chromatography identification.^[9]

Medicinal use: History

Valeriana officinalis has been used as a medicinal plant for more than 2000 years, since the time of ancient Greece and Rome^[17] where it was already used as a diuretic, analgesic and spasmolytic.^[38]

Its therapeutic use was described by Hipocrates (460-377 BC)^[17,24,35] and later on by Dioscorides (1st cent. AD).^[24] In the 2nd century, Galeno already prescribed this plant for insomnia.^[17,18,22,24]

Dioscorides and Galeno refer to valerian in their works as “phu” (or “fu”), which is an expression of aversion due to its unpleasant odor.^[6,24]

The valerian name only began to be used in the IX to X centuries.^[6,24] It is believed that the word came from the Latin “valere” which means being healthy or strong.^[6,18,25]

It also seems that the name of the plant could have been given in honor of *Publius Aurelius Licinus Valerianus*, the emperor of Rome between 253 and 260.^[25]

Galeno referred to the use of valerian in the treatment of epilepsy in children and adults.^[25] In the late XVI century, the Italian, Fabius Columna, who suffered from that disease, reported his personal cure by having taken the valerian root in powder, which seemed to have controlled his crises.^[42]

Fifty years later, Dominicus Panarolus reported three more successful valerian cases in the treatment of this illness.^[6]

However, by the end of the 1700s, valerian's efficacy in epilepsy was questioned.^[25]

The value of valerian as an antispasmodic plant and sleep inducer was well established in the XVII and XVIII centuries.^[25] However, in the middle of the XIX century, this plant was considered to be a stimulant, as it caused the same symptoms that it was believed to treat and for that motive it fell somewhat into discredit.^[17]

During World War II, it was used in England to alleviate the symptoms of stress.^[17] The use of valerian in

Durante a II Guerra Mundial, foi usada em Inglaterra para aliviar os sintomas de stress.^[17]

Esta descrito o uso da valeriana na medicina tradicional para tratar uma grande variedade de problemas de saude como dores de cabeca, nauseas, disturbios hepaticos, problemas das vias urinarias, infeccoes vaginais por leveduras, inflamacao da garganta, e tambem como emenagogo, anti-transpirante, antidoto de venenos, analgesico e antigripal.^[5] Tradicionalmente, estao igualmente associadas a valeriana propriedades digestivas, podendo ser usada como adjuvante em estados espasmoliticos do musculo liso e em colicas gastrointestinais de origem nervosa.^[5] Existem ainda referencias do seu uso como anti-helmintico, diuretico, diaforetico, adjuvante na histeria,^[6] estimulante do apetite,^[24] e muito mais...

Apesar de todas as utilizacoes tradicionais da *Valeriana officinalis*, apenas existem estudos cientificos que apoiam a sua utilizacao como sedativo ligeiro e promotor do sono.^[5]

Constituintes quimicos

Varios grupos de compostos quimicos estao implicados na actividade da *Valeriana officinalis*.^[26]

Oleo essencial

No oleo essencial foram ja identificados mais de 150 constituintes^[6]:

- Monoterpenos, dos quais borneol,^[27,36] principalmente na forma de ester (acetato e isovalerato de bornilo,^[5] sendo o acetato de bornilo um dos compostos maioritarios do oleo essencial^[36]), canfeno,^[3,36] α e β -pineno;^[3,32]

traditional medicine is described as treating a big variety of health problems such as headaches, vomiting, hepatic disturbances, urinary route problems, vaginal yeast infections, throat inflammation and also as an emmenagogue, antitranspirant, poison antidote, analgesic and anti-flu.^[5] Traditionally, there are also digestive properties associated to valerian, which can be used as an adjunct in spasmolytic states of the nonstriated muscle and in gastrointestinal colics of nervous origin.^[5] There are also references of its use as an anthelmintic, diuretic, diaphoretic, hysteria control,^[6] appetite stimulant,^[24] and many others ...

In spite of all the traditional uses of *Valeriana officinalis*, there are only scientific studies that support its usage as a light sedative and sleep inducer.^[5]

Chemical constituents

Various groups of chemical compounds are implicated in the activity of *Valeriana officinalis*.^[26]

Essential oil

In the essential oil there are more than 150 constituents that have already been identified^[6]:

- Monoterpenes, of which borneol,^[27,36] mainly in the form of ester (bornyl acetate and bornyl isovalerate,^[5] where bornyl acetate is one of the main compounds of essential oil^[36], camphene,^[3,36] α and β -pinene;^[3,32]

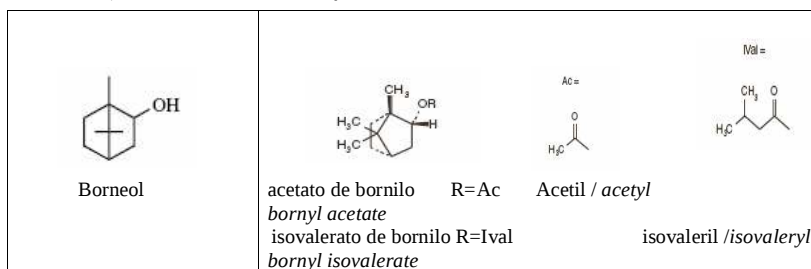


Figura 4 - Monoterpenos.
Figure 4 - Monoterpenes.

Figura 5 - Monoterpenos.
Figure 5 - Monoterpenes.

- Sesquiterpenos, como valeranona,^[3,28,32,36] valerenal,^[28,32,36] valerenol,^[3,32] valerianol,^[32,36] e também í- bisabolenol, cariofileno,^[32] pacifigorgiol e ledol^[3];

- Sesquiterpenes, such as valeranone,^[3,28,32,36] valerenal,^[28,32,36] valerenol,^[3,32] valerianol,^[32,36] and also í- bisabolenol, caryophyllene,^[32] pacifigorgiol and ledol^[3];

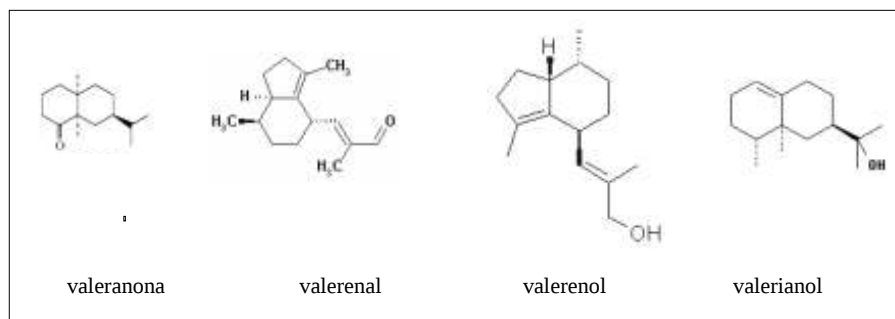


Figura 6 - Sesquiterpenos.
Figure 6 - Sesquiterpenes.

- Ácidos carboxílicos sesquiterpénicos, menos voláteis,^[1] dos quais fazem parte os ácidos valerénico,^[27,28,32,36] acetoxivalerénico,^[27,36] hidroxivalerénico.^[27]

- Less volatile sesquiterpenic carboxylic acids,^[1] of which valerenic acids,^[27,28,32,36] acetoxyvalerenic,^[27,36] hydroxyvalerenic.^[27] are included.

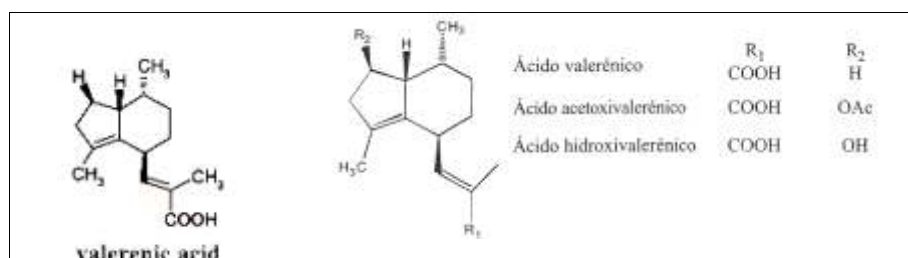


Figura 7 - Ácidos carboxílicos sesquiterpénicos.
Figure 7 - Sesquiterpenic carboxylic acids.

Valpotriatos

Os valpotriatos são ésteres epóxi-iridoides^[28] que compreendem o valtrato^[27,32,36] (que chega a atingir 80% dos valpotriatos^[28]), acevaltrato,^[27] di-hidrovaltrato,^[27,32,36] isovaltrato,^[28,32,36] isovaleroxi-hidroxi-di-hidrovaltrato.^[23,36]

Valepotriates

The valepotriates are epoxy iridoid esters^[28] that contain valtrate^[27,32,36] (that reaches 80% of the valepotriates^[28]), acevaltrate,^[27] dihydrovaltrate,^[27,32,36] isovaltrate,^[28,32,36] isovaleroxy-hydroxydihydrovaltrate.^[23,36]

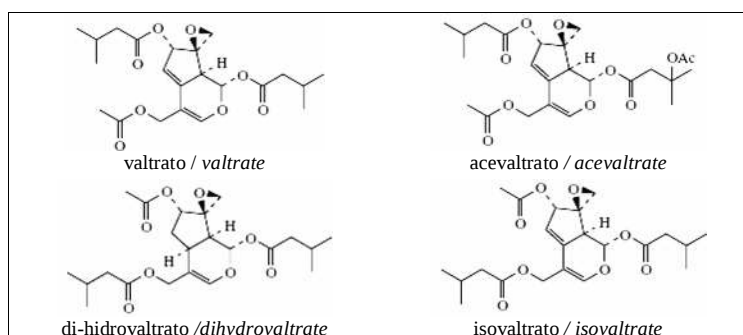


Figura 8 - Valpotriatos.
Figure 8 - Valepotriates.

Os valpotriatos so estao presentes na planta fresca. Podem eventualmente existir em pequenas quantidades se a secagem for realizada a uma temperatura inferior a 40°C,^[36] uma vez que estas sao moleculas muito instaveis e decompoe-se facilmente pelo calor, humidade ou variacoes de pH,^[11,33] originando outros compostos. Alem disso sao insolueis na agua, existindo apenas em preparacoes nao aquosas.^[12] Os produtos de degradacao dos valpotriatos sao aldeidos insaturados,^[2,7] maioritariamente baldrinal e homobaldrinal,^[3,32] do valtrato e isovaltrato, respectivamente.^[28,55] Estes compostos sao, tambem eles, altamente instaveis e parece ser pouco provavel que se encontrem nos produtos acabados.^[1,3]

The valepotriates are only present in fresh plants. They can eventually exist in small quantities if the drying process is made at a temperature inferior to 40°C,^[36] since these are very unstable molecules that are easily decomposed by heat, humidity or pH variations,^[11,33] originating in other compounds. Besides that, they are insoluble in water and exist only in non-aqueous preparations.^[12] The degradation products of the valepotriates are unsaturated aldeids,^[2,7] mainly baldrinal and homobaldrinal,^[3,32] of the valtrate and isovaltrate, respectively.^[28,55] These compounds are, also highly unstable and it seems unlikely that they are found in finished products.

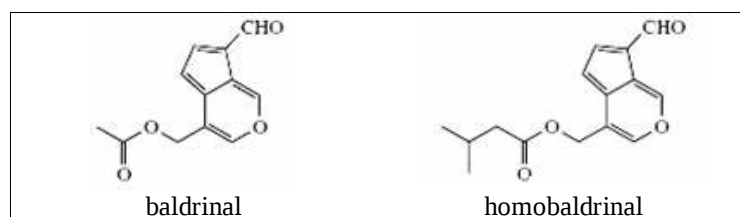


Figura 9 - Produtos de degradação dos valpotriatos.

Figure 9 - Degradation products of the valepotriates.

Sao libertados durante a secagem e armazenamento da planta, os acidos isovalerico e hidroxi-isovalerico, resultantes da hidrolise de alguns valpotriatos, o que confere a valeriana o seu cheiro caracteristico^[6,28,39] que nao e notado na planta fresca. Este cheiro forte pode mesmo vir a trazer alguns problemas quando se realizam ensaios clinicos controlados com placebo, uma vez que e muito dificil disfarcar o odor.^[19]

Isovaleric and hydroxyisovaleric acids are liberated when drying and storing the plant. These result from the hydrolysis of some valepotriates, which gives the valerian its characteristic smell^[6,28,39] which is not noted in the fresh plant. This strong smell could even bring up a few problems when placebo controlled clinical tests take place, since it is very difficult to disguise the odor.^[19]

Outros constituintes

Foram tambem identificados na *Valeriana officinalis* outros constituintes quimicos importantes que incluem:

- aminoacidos - arginina, glutamina, tirosina, acido γ-aminobutirico;^[3,32,54]

Other constituents

Other important chemical constituents were also identified in *Valeriana officinalis*. These include:

- aminoacids - arginine, glutamine, tyrosine, γ-aminobutyric acid;^[3,32,54]

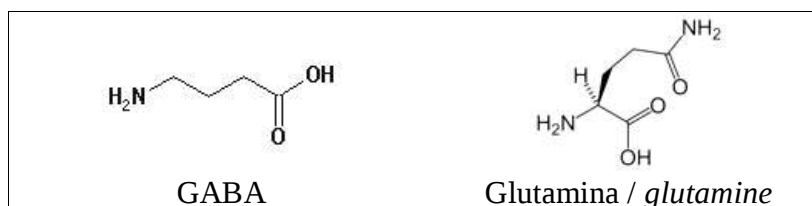


Figura 10 - Aminoácidos.

Figure 10 - Aminoacids.

- alcalóides - chantinina,^[3,6,29] valerina,^[3,6,29,32]
valerianina,^[3,6,30,32] actinidina^[3,6], 2-metil-
pirrolcetona,^[23,30]

- alkaloids - chantinine^[3,6,29] valerine,^[3,6,29,32]
valerianine,^[3,6,30,32] actinidine^[3,6], methyl-2-pyrrole
ketone,^[23,30]

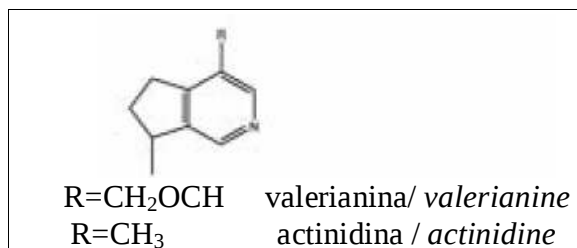


Figura 11 - Alcalóides.

Figure 11 - Alkaloids.

- flavonóides - linarina,^[46] metilapigenina,^[46,47]
hesperidina^[46,47] e

- flavonoids - linarin,^[46] methylapigenin,^[46,47]
hesperidin^[46,47] and

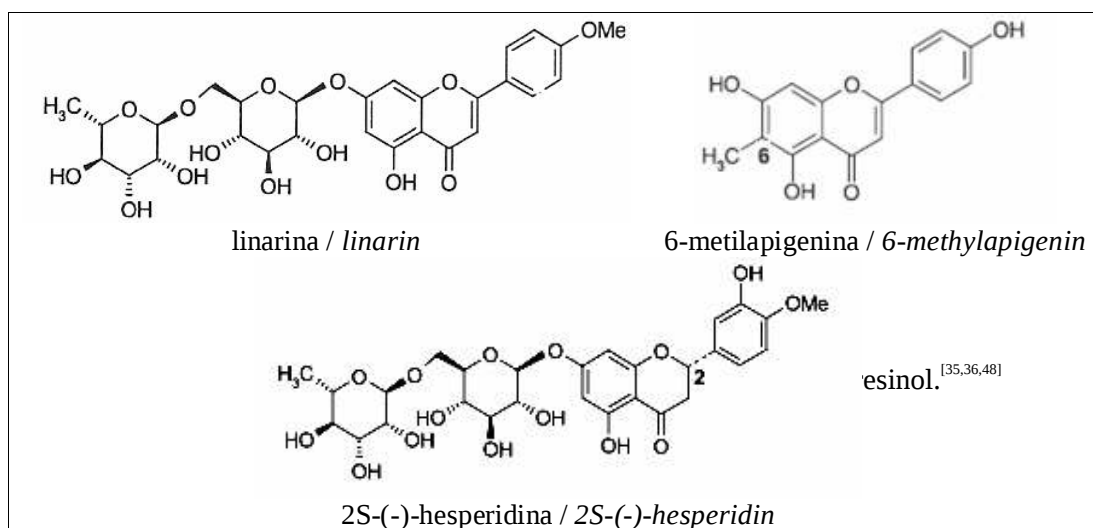


Figura 12 - Flavonóides.

Figure 12 - Flavonoids.

- linhanos - hidroxipinorresinol.^[35,36,48]

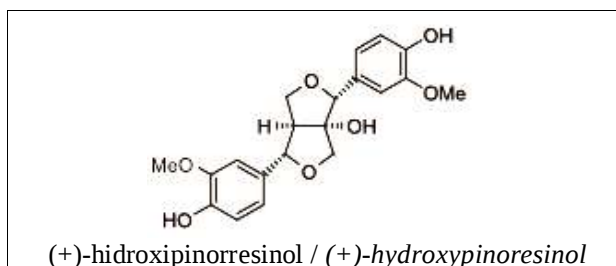


Figura 13 - Linhanos.

Figure 13 - Lignans.

São também constituintes da valeriana, ácidos cafeico e clorogénico, í-s itosterol, taninos, colina, etc...^[3,24]

Preparações

Podem ser diversas as preparações de valeriana. Existem no entanto algumas linhas de orientação nomeadamente na farmacopeia alemã e outra literatura de referência.^[6]

Tisanas

Infusão - É preparada com 1 a 3g do fármaco^[1] em 225ml de água fervente durante 10 a 15 minutos.^[6]

Maceração - É preparada com 1 a 3g do fármaco^[1] em 225ml de água fria durante 6 a 8 horas.^[6]

Nos estudos realizados, foi identificada neste tipo de preparação, a presença de ácido valerénico e seus derivados mas não de valpotriatos (ou apenas em muito pequenas quantidades).^[6]

Tintura

A tintura de valeriana é referida nas farmacopeias alemã e suíça e é preparada por maceração ou percolação numa concentração de uma parte de planta para cinco partes de solução hidro-alcoólica (70% etanol V/V).^[6]

Os ácidos valerénicos começam a ser extraídos com soluções hidro-alcoólicas de concentração em etanol de 30%. A partir dos 50%, o teor extraído é relativamente constante. Os valpotriatos só são extraídos com solvente de concentração em etanol superior a 70%.^[6]

Extracto fluido

É preparado por maceração ou percolação numa concentração de uma parte de planta para uma parte de solução hidro-alcoólica (70% etanol V/V).^[6]

Extracto seco de raiz de valeriana

Segundo a farmacopeia alemã é preparado a partir da raiz de valeriana fragmentada e uma solução a 70% de etanol como descrito para o extracto de valeriana. A proporção do fármaco para o extracto final pode variar entre 4:1 e 7:1.^[6]

Indicações terapêuticas

Agitação nervosa, ansiedade leve, dificuldade em adormecer.^[1,2,3,4,5,6,11,12,13,33,34,35,37]

Posologia e modo de administração

Dosagem

Adultos

Os diversos estudos efectuados utilizam doses que variam entre 400 e 900mg de extractos aquosos ou hidro-alcoólicos, correspondendo a 1,5g a 3g de fármaco.^[18] É pois recomendada a toma de doses de 1-

Other valerian constituents are caffeic and clorogenic acids, í -sitosterol, tannins, choline, etc...^[3,24]

Preparations

There can be various valerian preparations. There are, however, some guidelines namely in the German pharmacopoeia and other references :^[6]

Tisanes

Infusion - It is prepared with 1 to 3g of the drug^[1] in 225ml of burning water during 10 to 15 minutes.^[6]

Maceration - It is prepared with 1 to 3g of the drug^[1] in 225ml of cold water during 6 to 8 hours.^[6]

In the studies carried out, the presence of valerenic acid and its derivates, but not valepotriates (or only in very small quantities) were identified in this type of preparation.^[6]

Tincture

Valerian tincture is referred in the German and Swiss pharmacopoeias and is prepared by maceration or percolation in the concentration of one part of the plant for five parts of hydroalcoholic solution (70% ethanol V/V).^[6]

The valerenic acids start being extracted with hydroalcoholic solutions in an ethanol concentration of 30%. After 50%, the extracted content is relatively constant. The valepotriates are only extracted with a solution that has an ethanol concentration superior to 70%.^[6]

Fluid extract

It is prepared through maceration or percolation in a concentrated area of one part of the plant to a hydroalcoholic solution part (70% ethanol V/V).^[6]

Dry extract from valerian root

According to the German pharmacopoeia, it is prepared from the fragmented valerian root and an ethanol solution at 70% as was described for the valerian extract. The proportion of the drug to the final extract can vary between 4:1 and 7:1.^[6]

Therapeutic indications

Nervous excitability, light anxiety, difficulty sleeping.^[1,2,3,4,5,6,11,12,13,33,34,35,37]

Posology and mode of administration

Dosage

Adults

The diverse studies that took place used doses that varied between 400 and 900mg of aqueous or hydroalcoholic extracts, corresponding from 1,5g to 3g of the drug.^[18] It is suggested that the drug be taken in doses of 1-3g (for example, as an infusion) or the

3g do fármaco (por exemplo como infusão) ou o equivalente de fármaco em extracto aquoso ou hidro-alcoólico (70% de etanol no máximo).^[1,3]

Para distúrbios do sono, tomar uma dose, meia a uma hora antes de deitar,^[1,18,35] ou se necessário, tomar ainda uma dose prévia durante a tarde.^[1,4]

Os resultados na utilização de uma dose única de raiz de valeriana são contraditórios,^[20] no entanto, um estudo demonstrou a eficácia de 100 mg de extracto aquoso ou hidro-alcoólico de valeriana tomados antes de uma situação de stress^[18]. Podem portanto utilizar-se doses mais baixas quando o efeito pretendido é o da redução de ansiedade.^[23]

De um modo geral, para a ansiedade, agitação nervosa e irritabilidade, é recomendado tomar-se uma dose até três vezes ao dia.^[1,4]

Idosos

Os idosos podem seguir as indicações descritas para os adultos.^[1]

Crianças

Crianças dos três aos doze anos apenas devem tomar valeriana sob indicação médica, na proporção da dose de adulto de acordo com o peso corporal, e em preparações não alcoólicas.^[1]

Modo de administração

Administração oral.^[1]

Duração da administração

Para uma melhor eficácia, é recomendado o uso continuado durante três a quatro semanas.^[4,18]

Não foram identificados casos de dependência nem sintomas de abstinência na interrupção do tratamento com valeriana nas doses recomendadas.^[1] No entanto, parecem verificar-se sintomas de estimulação nervosa associadas ao seu uso prolongado,^[33] além disso, a segurança a longo prazo não é conhecida.^[11] Na utilização por longos períodos de tempo, recomenda-se que se faça um desmame gradual.^[11]

Contra-indicações

Hipersensibilidade à planta.^[4,12,13]

Está contra-indicada em crianças com idade inferior a três anos.^[1,31]

Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de valeriana por crianças com idades compreendidas entre os três e os doze anos só deve ser realizada sob supervisão médica,^[4,5] uma vez que se considera não existirem estudos suficientes efectuados nesta faixa etária.

Foi recentemente realizado um estudo aberto e multicêntrico com 198 crianças (com menos de 12 anos) durante 3 a 5 semanas para avaliar a eficácia

equivalent of the drug in aqueous or hydroalcoholic extract (maximum of 70% ethanol).^[1,3]

For sleep disorders, take the dose, half to an hour before going to bed,^[1,18,35] or if necessary take a previous dose during the afternoon.^[1,4]

The results in the usage of only one dose of valerian root are contradictory,^[20] however, a study showed the efficacy of 100 mg of aqueous or hydroalcoholic valerian extract taken before a stressful situation^[18]. Smaller doses can therefore be used when the intended effect is that of reducing anxiety.^[23]

Generally, for anxiety, nervous excitability and irritability, it is recommended that one to three daily doses be taken.^[1,4]

Elderly

The elderly can follow the indications described for adults.^[1]

Children

Children from the ages of three to ten should only take valerian under medical supervision, in adult proportions in accordance to their body weight and in non-alcoholic preparations.^[1]

Mode of administration

Oral administration.^[1]

Duration of administration

For a better efficacy, it is recommended that the use be continued during three to four weeks.^[4,18]

There were no identified cases of dependency or abstinence symptoms after the interruption of the recommended doses of valerian treatment.^[1] However, there seems to be confirmation that symptoms regarding nervous stimulation are associated to prolonged use,^[33] besides that, long-term safety is unknown.^[11] In long-term usage, a gradual withdrawal is recommended.^[11]

Counterindications

Hypersensitivity to the plant.^[4,12,13]

It is contraindicated to children under 3 years of age.^[1,31]

Warnings and special precautions for usage

Valerian use by children between the ages of three and twelve should only occur under medical supervision,^[4,5] since it is believed that sufficient studies have not been carried out for this age group.

A recent open and multicentric study took place with 198 children (under the age of 12) during 3 to 5 weeks to evaluate the therapeutic efficacy and tolerability of a valerian and lemon balm (*Melissa officinalis*) combination for hyperactivity and sleep disturbances in children. The studied product demonstrated to be capable of reducing the severity of the symptoms,

terapêutica e a tolerabilidade de uma combinação de valeriana e erva-cidreira (*Melissa officinalis*) na hiperactividade e distúrbios do sono nas crianças. O produto estudado demonstrou ser eficaz na redução da severidade dos sintomas, avaliada pelos pais e investigadores, e não foram relatados efeitos adversos.^[40]

Se durante a utilização da *Valeriana officinalis* os sintomas persistirem por mais de duas semanas, ou a situação se agravar, deve consultar-se o médico.^[1]

Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Por ter uma acção depressora no SNC, a valeriana pode interferir com a acção de certos fármacos também eles depressores centrais.^[3,11]

O extracto de valeriana aumentou, em ratinhos o tempo de sono induzido pelo tiopental.^[6] Assim, a sua co-administração com barbitúricos não é recomendada, uma vez que pode haver um efeito aditivo resultando num excesso de sedação.^[4]

Com as benzodiazepinas, o efeito de interacção pode resultar num aumento da depressão do SNC ou numa redução da efectividade das benzodiazepinas.^[12]

Por medida de precaução, não se recomenda o uso concomitante de valeriana com outros sedativos.^[4]

Segundo um estudo, os valpotriatos podem antagonizar os efeitos do álcool,^[50] no entanto, teoricamente, o efeito da valeriana pode ser aumentado pela ingestão de álcool.^[4,11] É pois de evitar o seu consumo excessivo.^[4]

Existem dados contraditórios em relação ao efeito provocado ao nível do citocromo P450. Em estudos realizados *in vitro* foi demonstrada uma inibição moderada a forte das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6,^[43,45] no entanto, estudos *in vivo*, nomeadamente em humanos, não confirmam totalmente esta inibição, indicando ser improvável que a valeriana provoque interacções clinicamente relevantes por estes mecanismos.^[4,41,44]

É no entanto recomendado utilizar esta planta com precaução em doentes que tomem concomitantemente medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A4^[11] como por exemplo lovastatina, cetoconazol, itraconazol, triazolam, agentes quimioterapêuticos, etc..

Podem ainda existir interacções com outros fármacos como: analgésicos opióides e anestésicos, pelo efeito depressor central comum;^[11,12] agentes hepatotóxicos, aumentando o risco de hepatotoxicidade;^[11,12] loperamida, provocando delírio, confusão, agitação e desorientação.^[11,12,31]

Efeitos em grávidas e lactentes

Muitos dos valpotriatos possuem grupos epóxido com a capacidade de alquilar outras moléculas incluindo o ADN. Por este facto é atribuído a estes compostos potencial citotóxico e carcinogénico.^[35] Foram

avaliados por pais e investigadores, e não foram relatados efeitos adversos.^[40]

A doctor should be consulted if during the usage of *Valeriana officinalis* the symptoms persist for more than two weeks, or if the situation worsens.^[1]

Drug-to-drug interactions and other forms of interaction

Valerian can interfere with the action of other drugs that are also central depressors, because of its depressor action in the CNS.^[3,11]

Valerian extract increased, in rats, the time of sleep induced by thiopental.^[6] Thus, its co-administration with barbiturics is not recommended, since it can have an additive effect resulting in an excess of sedation.^[4]

With the benzodiazepines, the interaction effect can result in an increase of CNS depression or in the reduced effect of the benzodiazepines.^[12]

As a precaution measure, the concomitant use of valerian with other sedatives is not recommended.^[4]

According to a study, the valepotriates can antagonize the effects of alcohol,^[50] however, in theory, the effect of valerian can be increased with the ingestion of alcohol.^[4,11] It's excessive consumption should thus be avoided.^[4]

There are contradictory data in relation to the effect provoked at the level of the cytochrome P450. In vitro studies showed a moderate to strong inhibition of the CYP3A4 and CYP2D6 isoenzymes.^[43,45] However, in vivo studies, namely in humans, did not completely confirm this inhibition, thus indicating the probability that valerian provokes clinically relevant interactions by these mechanisms.^[4,41,44]

Nonetheless, it is recommended that this plant be used with caution in patients who concomitantly take metabolized medication, mainly CYP3A4^[11] as for example, lovastatine, cetoconazol, itraconazol, triazolam, chemotherapeutic agents, etc..

There can also be combinations with other drugs such as: opioid analgesics and anesthetics, for the common central depressor effect;^[11,12] hepatotoxic agents, increasing the risk of hepatotoxicity;^[11,12] loperamide, provoking delirium, confusion, excitability and disorientation.^[11,12,31]

Effects on pregnant women and infants

Many valepotriates have epoxide groups with the capacity of alkylating molecules, including DNA. For this reason, these compounds are attributed a cytotoxic or carcinogenic potential.^[35] Several in vitro studies showed this action.^[6,55] However, in studies carried out in rats (on the progenitors and their offspring), which were administered a mixture of valepotriates for a long period of time, the results showed an absence in fertility changes, as well as fetal development, although the higher doses were associated to a retardation of the ossification.^[3,53]

realizados vários estudos *in vitro* demonstrando esta acção,^[6,55] no entanto, num estudo efectuado em ratos (nas progenitoras e sua descendência) aos quais foi administrado por um longo período tempo uma mistura de valpotriatos, os resultados mostraram ausência de alterações na fertilidade, assim como no desenvolvimento fetal, embora as doses mais elevadas estivessem associadas a um retardamento da ossificação.^[3,53]

Apesar dos dados conhecidos, não é dada muita relevância à acção toxicológica dos valpotriatos, uma vez que estes compostos estão ausentes na maioria das preparações finais de raiz de valeriana.^[3,6]

Foram também testados, quanto ao potencial citotóxico, outros constituintes da *Valeriana officinalis*, como o ácido valerénico, os seus derivados e outros compostos do óleo essencial, não sendo registada citotoxicidade significativa.^[6]

Em humanos, a informação é escassa. Há registo de várias tentativas de suicídio por grávidas em que as substâncias tomadas incluíam valeriana.^[14] Em dois dos casos, a ingestão de 2g ou 5g de planta durante o 1º trimestre de gravidez não provocou aparentemente nenhum efeito adverso.^[14,31]

A valeriana parece ser compatível com a amamentação, no entanto, deve ser utilizada com cuidado.^[31]

Como não existem, apesar de tudo, dados suficientes sobre a utilização de valeriana durante a gravidez e o aleitamento, a sua utilização deve ser evitada, como medida geral de precaução.^[1,3,4,5]

Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas

Foram realizados estudos para avaliação do efeito dos sedativos na capacidade de condução de veículos e foi comparada uma preparação de valeriana com benzodiazepinas e placebo.^[1,51] Os resultados mostraram que 10ml de xarope correspondentes a 4g do fármaco^[1] ou combinação com outras plantas,^[51] não reduzia o estado de alerta medido oito horas após a administração da preparação, ou seja, não foram detectados sintomas de ressaca matinal.^[1] Num outro ensaio, foi estudada a influência da valeriana no tempo de reacção, estado de alerta e concentração em voluntários. Foi demonstrado que após a toma de uma dose única ou o tratamento durante 14 dias (600mg de extracto hidro-alcoólico 70% V/V), não houve alterações relevantes nos parâmetros analisados.^[49]

Estes resultados contradizem no entanto, estudos anteriores que relatam sonolência na manhã após ingestão de uma preparação de raiz de valeriana^[1,56] e outros que demonstram comprometimento do estado de alerta e um retardamento no processamento de informação complexa após o consumo de uma dose elevada de fármaco.^[51]

Deve ser considerada a hipótese de poder, de facto, existir alguma diminuição no estado de alerta uma a duas horas após a administração de valeriana.^[1,51] Por

Despite the known data, there is not much relevance given to the toxicological action of valepotriates, since these compounds are absent in the majority of the final preparations of valerian root.^[3,6]

Other compounds of *Valeriana officinalis* were also tested, in relation to their cytotoxic potential, such as valerenic acid, its derivatives and other essential oil compounds. No significant cytotoxicity was registered.^[6]

In humans, the information is scarce. There is a record of several suicide attempts by pregnant women where the substances taken included valerian.^[14] In two cases, the ingestion of 2g or 5g of the plant during the 1st trimester of pregnancy did not apparently provoke any adverse effect.^[14,31]

Valerian seems to be compatible with breastfeeding, however, it should be used with caution.^[31]

Despite everything, there aren't enough data about valerian use during pregnancy and breastfeeding and so its use should be avoided as a general precaution measure.^[1,3,4,5]

Effects on driving capacity and machine use

Studies evaluating the sedative effect on the capacity of driving vehicles took place and were compared to a valerian preparation with benzodiazepines and placebo.^[1,51]

The results showed that 10ml of syrup corresponding to 4g of the drug^[1] or a combination with other plants,^[51] did not reduce the alertness state measured eight hours after the administration of the preparation. That is, no morning hangover symptoms were detected.^[1] In another trial on volunteers, the valerian influence on reaction time, alertness state and concentration was studied. The study showed that after a single dose or a 14-day treatment (600mg of hydroalcoholic extract 70% V/V), there were no relevant changes in the analyzed parameters.^[49]

These studies contradict, however, previous studies that state sleepiness the morning after ingestion of a valerian root preparation^[1,56] and others show a compromise of the state of alertness and a delay in the process of complex information after the consumption of a higher dose of the drug.^[51]

We must consider the possibility of there actually being some decrease in the state of alertness one to two hours after valerian administration.^[1,51] For that reason, we do not recommend the use of the plant at least two hours before driving or using dangerous machinery.^[1,4]

Undesired effects

Light and rare secondary effects were associated to the use of valerian, including headaches^[5] and gastrointestinal disturbances (nausea and abdominal colics).^[4]

When used for prolonged periods, a paradoxal effect of

essa razão, não é recomendada a utilização da planta pelo menos duas horas antes de se conduzir ou utilizar máquinas perigosas.^[1,4]

Efeitos indesejáveis

Foram associados ao uso da valeriana, efeitos secundários leves e raros que incluem dores de cabeça^[5] e distúrbios gastrointestinais (náuseas e cólicas abdominais).^[4]

Quando se utiliza por períodos prolongados pode surgir um efeito paradoxal de estimulação nervosa que se traduz em ansiedade, insónia,^[33] tremores e perturbações cardíacas.^[37]

Doses muito elevadas podem causar bradicardia, arritmias e diminuição da motilidade gastrointestinal.^[5]

Está descrito o aparecimento ocasional de outros efeitos secundários como sonolência matinal, boca seca e sonhos vívidos.^[11]

Foi relatado um caso de síndrome de abstinência do tipo benzodiazepínico experimentado por um homem de 58 anos que descontinuou abruptamente a toma de valeriana antes de ser submetido a uma cirurgia.^[6,10,12,15,31,35] O doente tinha problemas cardíacos e tomava há bastante tempo entre 530 e 2000mg de extracto de valeriana 5 vezes por dia^[12,15,35]. O quadro incluía uma série de complicações cardíacas e delírio.^[6,12,15,31] A sintomatologia melhorou após administração de benzodiazepinas.^[35]

Quatro casos de hepatotoxicidade foram também relacionados com a ingestão de valeriana, mas em todos eles os produtos tomados eram associações com outras plantas.^[5,10,12,15,31] Com a descontinuação do tratamento, os resultados dos testes da função hepática de todos os doentes regressaram ao normal em 2 anos.^[12,15]

Num estudo utilizando doses de 0,5g a 12g de valeriana foi avaliada a função hepática de 23 pessoas sem que fosse detectada nenhuma alteração aguda ou sub-clínica.^[12,15] No entanto, a possibilidade de reacções de hepatotoxicidade devidas ao uso de valeriana, especialmente em utilização prolongada, não deve ser posta de lado.^[12,15]

Sobredosagem

Uma dose de raiz de valeriana contendo cerca de 20g provocou sintomas ligeiros (fadiga, cólicas abdominais, dor no peito, tremor nas mãos e midríase) que desapareceram ao fim de 24 horas.^[1,4,6,31,52]

Estão descritos alguns outros casos de sobredosagem por via oral com valeriana e em todos eles a sintomatologia é semelhante: dores abdominais, hipotensão, fadiga, tremor, tonturas, dor no peito, letargia, midríase.^[12,15]

O tratamento é sintomático e de suporte.^[1,15] administração de carvão activado (a indução do vômito não é recomendada devido à potencial depressão do SNC), monitorização da função hepática e realização de ECG em pacientes sintomáticos.^[15]

nervous stimulation can surge, turning into anxiety, insomnia,^[33] tremors and cardiac disturbances.^[37]

Very high doses can cause bradycardia, arrhythmias and reduction of gastrointestinal motility.^[5]

The occasional appearance of other secondary effects such as morning somnolence, dry mouth and vivid dreams are described.^[11]

A case of abstinence syndrome was reported. This was of the benzodiazepinic type tried by a 58-year-old man who abruptly discontinued taking valerian before being submitted to surgery.^[6,10,12,15,31,35] The patient had cardiac problems and was taking a valerian extract, between 530 and 2000 mg 5 times a day for a long time.^[12,15,35] The case included a series of cardiac complications and delirium.^[6,12,15,31] The symptomatology improved after benzodiazepine administration.^[35]

Four cases of hepatotoxicity were also related to valerian ingestion, but in all of them the products taken were combinations with other plants.^[5,10,12,15,31] With treatment discontinuation, the test results of the hepatic function of all patients returned to normal in 2 years.^[12,15]

In a study using valerian doses between 0,5g to 12g, the hepatic function of 23 people was evaluated without any acute or subclinic alteration being detected.^[12,15]

However, the possibility of hepatotoxicity reactions due to the use of valerian, especially in prolonged use, should not be put aside.^[12,15]

Overdose

One valerian root dose of about 20g provoked light symptoms (fatigue, abdominal colics, chest pain, hand tremor and mydriasis that disappeared after 24 hours.^[1,4,6,31,52]

Other valerian overdose cases, through oral administration, are described and in all of them the symptomatology is similar: abdominal pain, hypertension, fatigue, tremor, dizziness, chest pains, lethargy, mydriasis.^[12,15]

The treatment is symptomatic and of support:^[1,15] administration of active tar (vomit induction is not recommended due to the potential depression of the CNS), monitorization of the hepatic function and realization of ECG in symptomatic patients.^[15]

Referências / References

- [1] European Scientific Cooperative on Phytotherapy. E.S.C.O.P. Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition Completely revised and expanded. United Kingdom: Thieme; 2003. p. 539-46.
- [2] Blumenthal M *et al.* The complete german commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. Austin, Texas: American Botanical Council; 1998. p. 226-7.
- [3] Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A guide for healthcare professional. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 2002. p. 468-76.
- [4] European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. London, 24 October 2005. Community Herbal Monograph on Valerian Root (*Valeriana Radix*).
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/34071905en.pdf>. (Acedido em 29-05-2006)
- [5] World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol 1. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 267-76.
- [6] American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Valerian Root. *Valeriana officinalis*. Analytical, quality control and therapeutic monographs. Santa Cruz, California: American Herbal Pharmacopoeia; 1999.
- [7] Farmacopeia Portuguesa VII. p. 1032-3.
- [8] European Pharmacopoeia 5.0. p. 2667-8.
- [9] United States Pharmacopoeia 25. p. 2638-40.
- [10] Sweetman S. (ed.). Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2005. p. 1762.
- [11] Natural Medicines. Comprehensive Database www.naturaldatabase.com
- [12] AltMedDex
- [13] AltMedDex Points® System Micromedex® Healthcare Series Vol. 127
- [14] Reprotox Micromedex® Healthcare Series Vol. 127
- [15] Poisindex® Managements Micromedex® Healthcare Series Vol. 127
- [16] Berdonces i Serra. Gran enciclopedia de las plantas medicinales. Barcelona: Tikal; 1999.
- [17] Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health.
<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian.asp>
Questions and Answers About Valerian for Insomnia and Other Sleep Disorders. (Acedido em 16-01-2006)
- [18] Medline Plus. Trusted Health Information for You.
www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-valerian.html
Valerian (*Valeriana officinalis* L.). (Acedido em 16-01-2006)
- [19] Monograph. *Valeriana officinalis* [editorial]. *Altern Med Rev* 2004; 9: 438-41.
- [20] Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1755-8.
- [21] Barnes J. Insomnia. *The Pharmaceutical Journal* 2002; 269: 219-21.
- [22] Medical Herbalism: Materia Medica and Pharmacy. [http://medherb.com/Materia_Medica/Valerian - Valerian Trials.htm](http://medherb.com/Materia_Medica/Valerian_-_Valerian_Trials.htm). Valerian trials by Jill Hoppe, Certified Herbalist. (Acedido em 20-01-2006)
- [23] Caron MF, Riedlinger JE. Valerian: a practical review for clinicians. *Nutrition in Clinical Care* 1999; 2: 250-7.
- [24] American Botanical Council's Online Educational Content.
www.herbalgram.org/iherb/expandedcommissione/he099.asp Valerian root. (Acedido em 25-04-2006)
- [25] Herbalgram.org. Your online resource for herbal news and information, presented by the American Botanical Council. www.herbalgram.org/default.asp?c=valerian Valerian. (Acedido em 25-04-2006)
- [26] Cunha AP, Silva AP, Roque OR. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. p. 634-35.
- [27] Cunha AP. Farmacognosia e fitoquímica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2005. p. 410-11.
- [28] Dewick PM. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. 2nd ed. UK: John Wiley and Sons, Ltd.; 2002. p. 190-91.
- [29] Evans WC. Trease and Evan's pharmacognosy. 14th ed. London: WB Saunders Company; 1998. pg. 323-25.
- [30] Wichtl M. ed. Bisset N. G., trans-ed. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 513-16
- [31] Mills S, Bone Kerry. Essential guide to herbal safety. St. Louis, Missouri: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 616-9.
- [32] Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. London: Churchill Livingstone; 2004. p. 234-5.
- [33] Anon. Tratamiento fitoterapéutico del insomnio. *Pan Actual Med* 2003; 27: 1055-62.

- [34] Grant K. L. Patient education and herbal dietary supplements. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 1997-2003.
- [35] Plushner S. L. Valerian: *Valeriana officinalis*. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 328-35.
- [36] Carretero M. E. A. Terpenos II: iridóides y sesquiterpenos. *Pan Actual Med* 2000; 24: 1115-19.
- [37] Mar C., Bent S. An evidence-based review of the 10 most commonly used herbs. *WJM* 1999; 171: 168-71.
- [38] Lorente A. El tratamiento de la ansiedad con extracto de valeriana. *El Farmacéutico* 1996; 170: 70-2.
- [39] Weiss R. F. Herbal medicine. 1st ed. (translated from the 6th German Ed.). Gothemburg: AB Arcanum e Beaconsfield, Beaconsfield Publisher; 1988. p. 281-5.
- [40] Muller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. In press 2006.
- [41] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, Shah A. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 415-26. (Abstract)
- [42] Eadie MJ. Could valerian have been the first anticonvulsant? *Epilepsia* 2004; 45:1338-43.
- [43] Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Sci* 2004; 7: 265-73.
- [44] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, Markowitz JS. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metabolism and Disposition* 2004; 32: 1333-6.
- [45] Strandell J, Neil A, Carlin G. An approach to the in vitro evaluation of potential for cytochrome P450 enzyme inhibition from herbals and other natural remedies. *Phytomedicine* 2004; 11: 98-104. (Abstract)
- [46] Fernandez S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2004; 77: 399-404.
- [47] Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernandez S, Medina JH, Paladini AC. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2003; 75: 537-45.
- [48] Schumacher B, Scholle S, Holtz J, Khudeir N, Hess S, Muller CE. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479-85.
- [49] Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U. The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 235-41. (Abstract)
- [50] Fugh-Berman A, Cott JM. Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. *Psychosom Med* 1999; 61: 712-28.
- [51] - Gerhard U, Linnenbrink N, Georgiadou C, Hobi V. Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; 85: 473-81. (Abstract)
- [52] Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol* 1995; 37: 364-5. (Abstract)
- [53] Tufik S, Fujita K, Seabra Mde L, Lobo LL. Effects of a prolonged administration of valproates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacol* 1994; 41: 39-44. (Abstract)
- [54] Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, Macedo T. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H]GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60: 475-6.
- [55] von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of *Valerianaceae* roots. *Mutat Res* 1986; 169: 23-7. (Abstract)
- [56] Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extracts of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65-71. (Abstract)