UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA

Daniela Pereira Carvalho

EXPOSIÇÃO MATERNA À VALERIANA DURANTE A LACTAÇÃO ALTERA O COMPORTAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO PÓS-NATAL DAS CRIAS?

JUIZ DE FORA

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

DANIELA PEREIRA CARVALHO

EXPOSIÇÃO MATERNA À VALERIANA DURANTE A LACTAÇÃO ALTERA O COMPORTAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO PÓS-NATAL DAS CRIAS?

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde – Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Prof[a]. Dr[a]. Martha de Oliveira Guerra

JUIZ DE FORA

2018

DANIELA PEREIRA CARVALHO

EXPOSIÇÃO MATERNA À VALERIANA DURANTE A LACTAÇÃO ALTERA O COMPORTAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO PÓS-NATAL DAS CRIAS?

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde – Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em ____ de _____ de 2018.

BANCA EXAMINADORA

_____

Dra. Martha de Oliveira Guerra
Universidade Federal de Juiz de Fora

_____

Dra. Ana Eliza Andreazzi
Universidade Federal de Juiz de Fora

_____

Dra. Priscilla Helena D'Almeida de Souza Santana
Universidade Presidente Antônio Carlos

Universidade Federal de Juiz de Fora

JUIZ DE FORA

2018

Aos meus pais Sérgio e Silvana e à minha irmã Isabela.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais Silvana e Sérgio, por todo amor e apoio nessa etapa, e na vida. À minha querida irmã, Isabela, por tornar meus dias melhores e mais alegres.

À Deus por sempre me iluminar e me dar forças para conseguir atingir meus objetivos e realizar meus sonhos.

Ás Profs. Martha de Oliveira Guerra e Vera Maria Peters pelos ensinamentos e orientação durante minha formação, por acreditarem no meu trabalho e por serem exemplos profissionais e pessoais. Tenho muita admiração pela dedicação e amor dessas profissionais ao trabalho e à pesquisa.

À toda minha família, pelo carinho e torcida durante minha caminhada. Em especial, minha tia Simone, que acompanhou todo o processo de forma tão próxima.

Às minhas amigas “Babalu” pela preciosa amizade e por estarem comigo em mais uma etapa.

À minha amiga e colega de profissão Tatianne, pessoa sem a qual não imagino a conclusão dessa etapa. Agradeço pela amizade, torcida e conselhos profissionais e pessoais.

Aos meus amigos da biologia, Ane, Gabriel e Letícia, por trazerem alegria e leveza aos meus dias durante a faculdade.

Ao Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora (CBR/UFJF) pelo fornecimento das instalações, animais e equipe de profissionais para o desenvolvimento do projeto. À estes, agradeço pelo auxílio, conselhos e pela amizade da convivência diária.

Aos colegas da pós-graduação, pelo apoio, companhia, conselhos e amizade.

À Professora Ana Elisa Andreazzi pelas sugestões e parcerias durante a realização deste trabalho.

À Professora Sheila Potente Dutra e à técnica Kácia pela parceria.

À Rede Mineira Bioterismo e de Toxicologia e Farmacologia (TOXIFAR/FAPEMIG) pelo financiamento do projeto e à CAPES pela concessão da bolsa.

Ao *Programa de Pós-graduação em Saúde* da UFJF pelo suporte e auxílio durante eventos.

“Para ser grande, sê inteiro.

Nada teu exagera ou exclui.

Sê todo em cada coisa.

Põe quanto és

No mínimo que fazes.

Assim em cada lago a lua toda

Brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa

RESUMO

O período pós-parto é um período de grande sensibilidade para mãe e neonato. O organismo materno passa a ter novos estímulos hormonais para o controle de funções como o cuidado materno e a lactação. Já o recém-nascido passa a experimentar um novo ambiente. Passará do pós-parto ao final da lactação, por um período crítico do desenvolvimento, quando estará extremamente sensível a mudanças ambientais, hormonais e nutricionais. Com as mudanças fisiológicas, somadas às pressões sociais, algumas mães passam a apresentar desordens como ansiedade e insônia. Para que essas desordens não afetem a saúde materna e suas relações com os neonatos recomenda-se o uso de fármacos para o tratamento das mesmas. Os fármacos geralmente utilizados para esse tipo de tratamento, como os benzodiazepínicos, têm trazido efeitos adversos, o que torna importante investigar a segurança do uso de tratamentos alternativos naquele período. Um tratamento popularmente utilizado para casos de ansiedade e insônia é a Valeriana, fitoterápico produzido a partir da *Valeriana officinalis* que tem apresentado bons resultados em tratar essas desordens, porém ainda não estudada e testada quanto ao período pós-parto. Um dos mecanismos de ação da Valeriana é semelhante ao dos Benzodiazepínicos, cujos efeitos negativos sobre o feto já foram demonstrados. Assim, nosso objetivo foi avaliar os efeitos do uso da Valeriana no período pós-natal em ratas e sua prole. Para isso, 75 ratas Wistar foram divididas em cinco grupos: Controle (1ml de água destilada), Veículo (1 ml de água destilada a 20% glicerina) e três diferentes grupos tratados (500 mg/kg/dia, 1000 mg/kg/dia, 2000 mg/kg/dia de valeriana). O tratamento foi efetuado durante todo o período de lactação plena. As mães foram avaliadas quanto a toxicidade clínica (piloereção, diarréia, cromodacriorréia, perda ou ganho de peso, consumo de ração e água) e comportamento materno (postura de amamentação, organização e manutenção do ninho, recolher e lamber os filhotes). A prole foi avaliada quanto ao desenvolvimento pós-natal e comportamento de ansiedade e memória de longo-prazo na fase adulta. Nossos resultados não indicaram toxicidade materna ou alterações no comportamento, visto que as mães tratadas com Valeriana apresentaram os mesmos padrões de cuidado que o

grupo controle e veículo. O desenvolvimento pós-natal da prole não apresentou diferença significativa entre os grupos experimentais. Também não foram observadas alterações no comportamento de ansiedade e memória na prole quando adulta. Em conclusão, em nosso modelo experimental a Valeriana, administrada no período de lactação plena, não interferiu com o desenvolvimento e comportamento das crias, não alterou o comportamento materno e não causou toxicidade materna

Palavras chaves: Valeriana; Lactação; Cuidado materno; Desenvolvimento pós-natal; Ansiedade

ABSTRACT

The postpartum period is a period of elevated sensitivity for both mother and newborn. In this, the maternal organism begins to have new hormonal stimuli to control functions such as maternal care and lactation. The newborn begins to try a new environment, and will experience from postpartum to full lactation for a critical period of development, when it will be extremely sensitive to environmental, hormonal and nutritional changes. With these physiological changes added to social pressures, some mothers begin to present disorders such as anxiety and insomnia. In order for these disorders not to affect maternal health and its important relationships with newborns, it is recommended to use drugs to treat them. Drugs commonly used for this type of treatment, as benzodiazepines have been bringing adverse effects. With this, it becomes important to investigate the safety of the use of possible treatments in the period. One treatment popularly used for cases of anxiety and insomnia is the use of Valerian, a herbal medicine produced from the *Valeriana officinalis* plant, which has shown good results in treating these disorders but has not yet been studied and tested for the postpartum period. One of the Valerian's mechanisms of action is similar to benzodiazepines mechanism, whose negative effects on the fetus have already been demonstrated. Thus, our aim was to evaluate the effects of Valerian use in the postnatal period in rats and their offspring. For this, 75 Wistar rats were divided into 5 groups Control, Vehicle (1 ml distilled water, 20% glycerin) and 3 different treated groups (500 mg/Kg/day, 1000 mg/Kg/day, 2000 mg/Kg/day of valerian, 20% glycerin). These were submitted to treatment during the whole lactation period, when they were evaluated for clinical toxicity (Piloerection, diarrhea, chromodacriorrhea, loss or weight gain, feed and water intake) and presentation of maternal behavior (Posture of breastfeeding, organization and maintenance of the nest, collecting and licking the offspring). Offspring were evaluated for postnatal development and behavior of anxiety and long-term memory in adulthood. Our results showed no changes in maternal behavior and toxicity, showing that mothers treated with Valerian presented the same patterns of care as the control and the vehicle group. The postnatal development of the offspring showed no significant difference between the experimental groups. There were also no changes in the behavior

of anxiety and memory in offspring as an adult. Thus, in our experimental model the Valerian administered during the full lactation period, did not interfere with pups development and behavior, did not alter maternal behavior and did not cause maternal toxicity.

Keywords: Valerian; Lactation; Maternal care; Postnatal development; Anxiety

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....14

2. REVISÃO DE LITERATURA 16

2.1 O período pós parto 16
2.1.2 Programação 16
2.1.3 Comportamento materno 17
2.1.4 Lactação 18
2.1.5 Desordens maternas no período pós-parto 19
2.2 Valeriana 21
3. HIPÓTESE 26
4. OBJETIVOS 27
4.1 OBJETIVO GERAL 27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 27
5. MATERIAL E MÉTODO 28
5.1 Animais 28
5.2 Tratamento 28
5.3 Delineamento experimental 29
5.4 Análises 30
5.4.1 Avaliação materna 30
5.4.2 Avaliação da prole 30
5.4.2.1 Desenvolvimento pós-natal 31
5.4.2.2 Ansiedade 33
5.4.2.3 Memória 34
5.5 Análise estatística 36

6. RESULTADOS 37

7. CONSIDERAÇÕES 39

8. CONCLUSÃO 40

9. REFERÊNCIAS 41

ANEXO 48

APÊNDICES 49

1. INTRODUÇÃO

Muito tem se relatado sobre a importância da saúde mental e seus impactos em diversos processos fisiológicos. Estimativas tem chamado atenção sobre a importância da compreensão dos transtornos mentais para a saúde pública, negligenciados durante muito tempo pela ciência e pela sociedade (PRINCE, 2007; PATEL, 2014). Estudos mostram que 15 a 29% das mulheres apresentam alguma desordem mental durante o período pós-parto. Dentre elas, com base na literatura recente, a prevalência da ansiedade pós-parto tem variado entre 13 a 40% (Field, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou a saúde mental como fator preocupante para a saúde global, sendo afetada por uma série de fatores socioeconômicos, que necessita de estratégias de prevenção, tratamento e recuperação. Diante disso, a OMS desenvolveu um plano de ação para aumentar os recursos e chamar a atenção para os transtornos relacionados à saúde mental (WHO, 2013).

Um dos períodos da vida da mulher em que a mesma está susceptível a variações na saúde mental é o período pós-parto, onde é comum a existência de desordens como depressão, ansiedade e insônia. Uma das estratégias de ação do documento da OMS é incluir a saúde mental e emocional materna como foco de abordagens, a fim de obter um ambiente propício para os cuidados pré e pós-natal, incluindo a promoção de habilidades de cuidado materno (WHO, 2013).

Portanto, tem sido importante repensar abordagens e tratamentos atuais, testando-os e procurando soluções alternativas. As pesquisas abordando a medicina alternativa e complementar têm crescido. Estudos com critérios rigorosos têm validado essas técnicas (MOSS, 2011).

A Valeriana é um fitoterápico utilizado para tratamento de ansiedade e insônia (YAO et al., 2007; CIRCOSTA et al., 2007; SUDATI et al., 2009). Em humanos, observações clínicas têm demonstrado bons resultados no tratamento com Valeriana para casos de insônia leve (HADLEY; PETRY, 2003)

Em estudos em roedores, a Valeriana tem se mostrado efetiva quanto à atividade ansiolítica (HATTESOHL et al., 2008; JUNG, et al., 2014). Durante a gestação, o tratamento com a Valeriana não apresentou alterações quanto ao desenvolvimento pós-natal e ansiedade na vida adulta nas crias de ratos (CAMPOS, 2014).

Apesar de muito utilizada pela população ao longo dos anos, não existem estudos pré-clínicos que avaliam os possíveis efeitos desse fitoterápico durante o período pós-parto. Portanto, no presente estudo, utilizou-se o rato como modelo animal, para determinar, preliminarmente, a segurança do tratamento com a Valeriana no período pós-natal, quanto à toxicidade e comportamento materno e suas consequências para o desenvolvimento físico, da memória de longo prazo e da ansiedade da prole.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O PERIODO PÓS-PARTO

O período de gravidez, o parto e o puerpério são considerados eventos impulsionadores de estresse, por estarem diretamente relacionados às modificações hormonais. Ocorrem transformações não só no âmbito fisiológico, mas também nos domínios psíquico e social (BAPTISTA et al, 2006). Situações como distúrbios do sono, depressão e transtornos de ansiedade têm sido observadas clinicamente em mães no período após o parto (AUSTIN et al, 2010; OKUN, 2016).

No organismo materno, ocorrem mudanças neuroquímicas para cuidado com a prole e lactação. Dentre as estruturas que têm importância na ativação dessas mudanças neuroquímicas maternas estão a área pré-óptica medial do hipotálamo, relacionada à produção de hormônios esteroides e peptídeos que ativam comportamentos específicos desta fase, a amígdala cerebral, relacionada às emoções e a região cerebral do giro frontal superior direito, onde há relação com a sensibilidade materna (PAWLUSKI; LONSTEIN; FLEMING, 2017).

2.1.1 Programação

A lactação é um período sensível para o desenvolvimento do indivíduo. Nela, ele está mais sensível às alterações ambientais externas e alterações internas ao organismo, o que pode acarretar em um fenótipo alterado na vida adulta (SIMMONS, 2005). Chamamos essas alterações fenotípicas consequentes às mudanças nos períodos citados de programação. Este fenômeno está relacionado a modificações epigenéticas que ocorrem durante os períodos críticos (BURDGE, 2007). Durante o desenvolvimento, o cérebro se torna conectado para combinar as necessidades ou compensar seu ambiente. Experiências adversas no período pós-parto têm demonstrado serem preditoras significativas de psicopatologias como o risco de depressão e

ansiedade na idade adulta, visto que este é um período de grande plasticidade cerebral (CURLEY, 2016; ANDERSEN, 2003).

2.1.2 Comportamento materno no período pós-parto

Em humanos e roedores, as interações de cuidado com a prole são, primariamente papel da mãe. Por isso, tratando-se do período pós-parto, uma adequada resposta materna é essencial para que a prole tenha suporte e cuidados necessários a um desenvolvimento normal (CHAMPAGNE et al, 2003).

O cuidado materno tem sido considerado um importante fator que ativa mecanismos de controle sobre o desenvolvimento do cérebro e comportamento da cria. (CHAMPAGNE et al., 2003). A capacidade do desenvolvimento de filhotes ser alterada em resposta à qualidade das interações maternas com a prole já é bem estabelecida e confirmada por diferentes modelos (CHAMPAGNE et al., 2003; CAMPOS et al., 2013; MARCO et al., 2015;). Essa dependência das interações mãe-prole pode representar um importante meio adaptativo que conduz a prole a apresentar diferentes condições fenotípicas ao longo da vida (CURLEY; CHAMPAGNE, 2016).

Ratas lactantes apresentam alto grau de estabilidade de cuidado materno entre os indivíduos da espécie (CHAMPAGNE et al., 2003). Pode-se observar ao longo do período pós-natal referências padrões de comportamento materno como limpeza e organização de ninho, hábito de lamber e recolher os filhotes, postura de amamentação e amamentação (NEILL, 2006). Essa estabilidade de padrões de cuidado é uma ferramenta interessante sob o ponto de vista experimental, sendo essencial para entender os mecanismos que ligam as experiências da primeira infância às diferenças individuais quanto responsividade ao estresse e índices de desordens comportamentais.

As bases hormonais do cuidado materno variam entre as espécies. Em ratas, acredita-se que esse comportamento esteja relacionado à estímulos hormonais de progesterona, estradiol, prolactina, ocitocina e cortisol (NEILL, 2006). Sabe-se também que a presença desse comportamento, assim como as variações de cuidado entre animais, sejam dependentes de estímulos provenientes da ninhada. Os filhotes exibem estímulos como temperatura, odor

e vocalização, que ativam estimulações neuroquímicas no organismo da mãe (BARNETT, 1970; BROWN, 1998; CHAMPAGNE et al., 2003).

Com base nestas informações, o comportamento de cuidado materno tem sido considerado um dos principais mediadores de alterações comportamentais transgeracionais, sendo extremamente sensível às adversidades no início da vida (CHAMPAGNE; CURLEY, 2009; GUDSNUK; CHAMPAGNE, 2012). Essas alterações têm sido atribuídas principalmente às alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Componentes como os receptores glicocorticoides e mineralocorticoides desempenham um papel, em longo prazo, em processos compensatórios, resultantes de exposição ao estresse. Esses processos implicam em alterações na regulação de aspectos emocionais, cognitivos e na susceptibilidade ao desenvolvimento de psicopatologias graves nas gerações seguintes (DE KLOET ET AL., 2016; FARRELL; O'KEANE, 2016). Esses efeitos parecem ser propagados através de alterações epigenéticas, mudanças na expressão dos genes, sem alterações nas seqüências de DNA (MEANEY, 2001). Portanto, assim como já observados por alguns estudos, alterações no cuidado materno podem programar a prole para apresentar uma alteração fenotípica na idade adulta (CAMERON, 2005; CAMERON 2008; CAMERON, 2011).

2.1.4 Lactação

A amamentação, além de promover importante contato entre mãe e neonato, permite a ingestão de leite materno. Este é relevante para o desenvolvimento do neonato, possuindo composição que irá nutrir e proteger o mesmo durante os primeiros dias de vida. Estudos têm apontado inúmeras vantagens da ingestão de leite materno por filhotes, como proteção contra patógenos e efeito antiinflamatório (WALKER et al..; 2010).

A composição do leite materno é complexa e varia entre as espécies, contendo primariamente proteínas (principalmente caseínas), lipídeos (triglicerídeos), açúcares (lactose e oligossacarídeos), vitaminas, minerais, fatores de crescimento e água. A composição do leite pode variar devido à fase da lactação e ao estado nutricional da mãe (JENNESS, 1974).

Fisiologicamente a lactação compreende a secreção e ejeção do leite. Uma vez iniciada, é controlada pelos hormônios prolactina e ocitocina, e sua produção é regulada por fatores inibitórios provenientes do hipotálamo, como a dopamina (NEVILLE; MCFADDEN; FORSYTH, 2002). A prolactina estimula a produção do leite pelos alvéolos e observou-se que durante a lactação os seus receptores aumentam. Sua secreção é estimulada pela sucção feita pelo neonato (PANG; HARTMANN, 2007). A ocitocina é fundamental para a lactação uma vez que estimula a contração das células mioepiteliais resultando na ejeção de leite pelos alvéolos dos ductos da glândula mamária (NEVILLE; MCFADDEN; FORSYTH, 2002).

A ingestão de fármacos pelas mães durante o período de lactação pode acarretar a passagem das substâncias ingeridas para o leite e ingestão pelo recém-nascido, com conseqüências nem sempre conhecidas. A transferência de substâncias para o leite materno depende de fatores como peso molecular, capacidade de ligação às proteínas, meia-vida de eliminação, biodisponibilidade, grau de ionização, lipossolubilidade e concentração plasmática materna (RUBIN, 2004).

2.1.5 Desordens maternas no período pós-parto

Durante o pós-parto, a mulher experimenta alterações hormonais e novas pressões sociais, que refletem em sua fisiologia e comportamento (BAPTISTA et al, 2006). São frequentes insônia e má qualidade de sono. A insônia é um distúrbio do sono que consiste na incapacidade de iniciar ou manter o sono, ou ter uma duração e qualidade adequada para restaurar a energia e o estado de vigília normal (SECCHI, 2012). Interrupção e fragmentação do sono noturno são extremamente comuns em gestantes e puérperas. Entre as consequências adversas desse quadro estão o aumento da sintomatologia depressiva e prejuízo nas interações entre mãe e neonato (OKUN, 2016).

No período perinatal, há grande relato de sintomas clinicamente significativos de insônia. Embora ainda não seja bem relacionada e estabelecida na literatura, a insônia parece estar associada a sintomas de

ansiedade e depressão em mulheres que procuram tratamento durante a gravidez ou pós-parto (SAWANSON et al., 2011; LAWSON et al., 2015).

A depressão pós-parto afeta aproximadamente 10-15% das mulheres. É caracterizada por insônia, perda de apetite e irritabilidade intensa. Já foi demonstrado que a ocorrência da depressão pós-parto prejudica as interações mãe-bebê que, por sua vez, são importantes para o desenvolvimento infantil (BRUMMELTE; GALEA, 2016).

Pelo menos 10% das mulheres no período pós-parto apresentam quadro de alta ansiedade. Ela é caracterizada por pensamentos indesejados e preocupações excessivas, que podem comprometer o bem estar materno (PAWLUSKI; LONSTEIN; FLEMING, 2017).

Estudos sobre as alterações biológicas que caracterizam a ansiedade neste período ainda são iniciais. Contudo, trabalhos já reconheceram alterações no sistema GABA, por interações com o receptor GABA-A como componente causador desta desordem, além de mudanças no papel de regiões como córtex pré-frontal medial, amígdala e outras regiões cerebrais, por alteração do funcionamento de seus processos neuroquímicos (LONSTEIN, 2007; LONSTEIN et al, 2014). É importante notar que essas regiões também podem estar intrinsecamente ligadas aos mecanismos cerebrais relacionados ao cuidado materno.

A ansiedade em mães puérperas traz a possibilidade de uma série de desfechos negativos para mãe e filho, incluindo aleitamento materno reduzido e alterações emocionais e comportamentais em sua relação (GLASHEEN et al, 2010; STEIN et al, 2014). A ansiedade no pós-parto, ocorre de forma aguda como resposta ao estresse (PAUL et al, 2013).

Ao avaliar as interações entre mães ansiosas e seus recém-nascidos no período pós-parto, pesquisadores apontaram a necessidade de tratamentos e intervenções nesses casos, considerando a importância das relações afetivas e seus impactos no desenvolvimento dos filhos, ressaltando as diferenças específicas observadas entre os sexos, sendo os machos mais vulneráveis a condição de ansiedade da mãe, demonstrando menos interações com mães ansiosas do que com as mães controle (RECK, 2018).

Devido à sobreposição e interação dos sistemas neurais afetados pela ansiedade e depressão pós-parto com os sistemas envolvidos nos

comportamentos de cuidado materno, conclui-se que há uma importante relação entre saúde mental materna e relações mãe-neonato (PAWLUSKI; LONSTEIN; FLEMING, 2017). Com isso, os mecanismos neurobiológicos, tratamentos e possíveis intervenções clínicas devem ser estudados, a fim de melhorar a saúde materna e qualidade de interações no período.

Diante das condições apresentadas, o tratamento farmacológico é frequentemente prescrito no pós-parto. Este pode variar de acordo com o quadro clínico e especificidade da desordem. Um dos grupos de fármacos utilizados para tratar os quadros agudos de ansiedade pós-parto são os Benzodiazepínicos, que atuam no sistema nervoso central (SNC). Sua atuação consiste em interações com um receptor do Ácido γ-aminobutírico (GABA), o receptor GABA-A (Figura 3). Os benzodiazepínicos se ligam na interface entre as subunidades α e γ e potencializam o fluxo de Cl induzido pelo GABA. Embora esses medicamentos atuem rapidamente e sejam bem tolerados na clínica, apresentam efeitos negativos como tolerância, dependência, efeitos psicomotores e na cognição e problemas em pacientes com desordens mentais como depressão (UZUN et al., 2010; BADWIN et al., 2013). Entretanto, os riscos de drogas que atuam no sistema nervoso durante a gravidez e a lactação para a mãe e a criança ainda não são claros (RUBIN, 2004).

A passagem para o leite de diferentes fármacos do grupo de benzodiazepínicos já foi detectada (BRANDT, 1976; WHITELAW, 1981). Mães tratadas com benzodiazepínicos durante a gravidez tiveram filhos com baixo peso ao nascer (WIKNER, 2007). Schoderer e colaboradores (1995) avaliaram as consequências metabólicas e comportamentais da exposição de neonatos ao Diazepam durante toda a lactação, e observaram déficits locomotores sutis.

2.2 VALERIANA

Atualmente, principalmente entre os países em desenvolvimento, o uso de plantas medicinais tornou-se o tipo de tratamento mais acessível para cerca de 80% da população (SOUZA-MOREIRA et al, 2010). A Valeriana é um medicamento fitoterápico amplamente utilizado na medicina popular para o tratamento da ansiedade e insônia e é obtido a partir das raízes de *Valeriana officinalis* L. (CIRCOSTA *et al*., 2007; YAO et al., 2007). Também tem

aplicações como anticonvulsivante e para efeitos hipnóticos, para problemas digestivos e do trato urinário (MIYASAKA *et al*., 2006; CIRCOSTA *et al*., 2007; BENKE *et al*., 2009).



Figura 1: Espécime de *Valeriana officinalis*

Fonte: American Herbal Pharmacopeia - *www.herbal-ahp.org/documents/sample/valerian.pdf* Acessado em 02/10/2018.

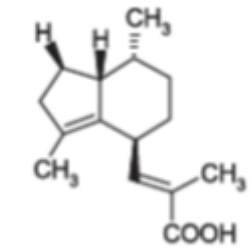
Botanicamente é classificada como:

- Reino: Plantae
- Divisão: Magnoliophyta
- Classe: Magnoliopsida
- Ordem: Dipsacales
- Família: Valerianaceae
- Gênero: Valeriana
- Espécie: *Valeriana officinalis* L.

Seus componentes químicos incluem alcalóides, flavonóides, aminoácidos livres, sesquiterpenos e iridóides (valepotriatos). Dentre eles, destacam-se os Ácidos Valpróico e Valerênico (Figura 2) (HADLEY; PETRY, 2003; DIAS; SALGUEIRO, 2009).

Segundo o National Institute of Health (2008), há duas categorias de constituintes como sendo a principal fonte do efeito sedativo da Valeriana são

elas: os constituintes majoritários do óleo volátil, incluído o Ácido Valerênico, e os iridóides - os valpotriatos, estes últimos são instáveis e se degradam no decorrer do armazenamento ou em ambiente aquoso. Sendo improvável estarem presentes na preparação final (SECCHI; VIRTUOSO, 2012).



Ácido Valerênico

Figura 2: Estrutura química do acido valerênico.
Fonte: Marder et al.,2003.

A atividade sedativa e ansiolítica da Valeriana é atribuída ao Ácido Valerênico, considerado o componente determinante para o efeito ansiolítico produzido, e suas interações com metabolismo e receptores de GABA. O Ácido Valerênico modula alostericamente o receptor GABA tipo A (GABA-A) (Figura 3) (BECKER, 2014). O GABA medeia a rápida inibição sináptica por interação com o receptor GABA-A, assim causando diminuição da atividade do sistema nervoso central e redução da ansiedade. Foi observado que o Ácido Valerênico inibe a enzima GABAase, que metaboliza GABA, na fenda sináptica e aumenta a disponibilidade dos mediadores GABA neste local, potencializando o efeito inibitório deste neurotransmissor no SNC (BENKE *et al.,* 2009; RIEDEL *et al.*, 1982). O mecanismo de ação é semelhante ao dos benzodiazepínicos, contudo, o local de ligação no receptor GABA-A não é o mesmo. A ligação do neurotransmissor GABA ocorre na interface entre as subunidades α e β e desencadeia a abertura do canal permitindo o rápido influxo de Cl– na célula. Khom e colaboradores demonstraram que as subunidades β2 e β3 foram estimuladas pelo Ácido Valerênico (KHOM, 2007).

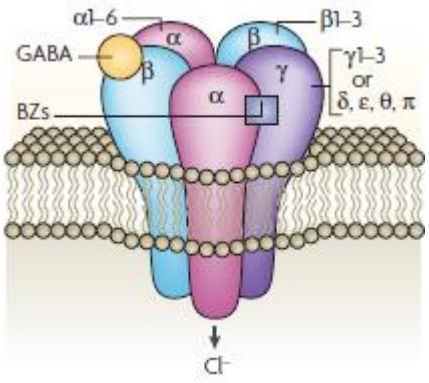


Figura 3: Receptor GABA-A e suas subunidades
Fonte: https://www.nature.com/articles/nrn2370 Acessado em 02/10/2018.

Devido aos diferentes componentes do extrato, sua farmacocinética não é conhecida, podendo apresentar diferentes índices de absorção, dissolução e distribuição no organismo e ainda exercer suas funções nos órgãos efetores de forma concomitante, ou em tempos diferentes. Por isto, caracteriza-se o extrato pela cinética de seu principal constituinte, o Ácido Valerênico. Em um estudo feito em humanos, Anderson e colaboradores (2005), utilizando uma dose única de Valeriana, avaliaram a concentração de Ácido Valerênico no sangue e observaram meia vida de 1± 0,6h, concluindo que as recomendações de dosagem utilizadas na clínica têm sido adequadas.

Observações clínicas têm demonstrado bons resultados no tratamento com Valeriana para casos de insônia leve. Os mesmos estudos têm apontado como vantagens da Valeriana, a ausência de sonolência ao acordar, um efeito colateral comum dos benzodiazepínicos (HADLEY; PETRY, 2003) e propriedades neuroprotetoras do extrato da Valeriana foram descritas (MALVA; SANTOS; MACEDO, 2004).

Foi demonstrado que os extratos da Valeriana e do ácido valerênico aumentam a função cognitiva e promovem a proliferação e diferenciação de neuroblasto, melhorando a memória de camundongos idosos (NAM et al., 2013).

Experimentalmente, diferentes extratos de *Valeriana officinalis* demonstraram aumento da atividade ansiolítica e antidepressiva em ratos (HATTESOHL et al., 2008). Também melhorou o comportamento antidepressivo em roedores submetidos à depressão induzida por estresse físico e psicológico (JUNG, et al., 2014).

Campos e colaboradores avaliaram o tratamento de ratas, com extrato de Valeriana, durante a gestação, e não observaram alterações quanto ao desenvolvimento pós-natal e ansiedade na vida adulta das crias (CAMPOS *et al*., 2014).

Sabe-se que as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos podem também causar efeitos adversos, toxicidade e apresentar contra-indicações de uso na gestação e lactação (SILVEIRA *et al*., 2008). Em humanos, poucos efeitos adversos foram descritos como possíveis consequências ao uso da Valeriana, dentre ele, tontura, dor de cabeça e distúrbios gastrointestinais (LEATHWOOD; CHAUFFARD, 1982; VORBACK et al, 1985). A toxicidade foi relatada apenas em dose aguda (LEATHWOOD, CHAUFFARD, 1982).

Há um estudo realizado com o *Hypericum perforatum*, que, indica que ele pode ser excretado pelo leite e, ingerido pelo lactente, induzir nefro e hepatotoxicidade nas crias (GREGORETTI *et al*., 2004). Outro estudo com esse mesmo fitoterápico demonstrou por fluorescência, a presença do extrato em órgãos de crias de ratas grávidas tratadas, além de alterações comportamentais (CAMPOS *et al*, 2017).

Diante do exposto, e considerando a necessidade de se assegurar a ausência de efeitos nocivos para recém-nascidos de mães lactando e em uso de Valeriana, realizou-se o presente trabalho, utilizando ratas durante a lactação plena.

3. HIPÓTESE

O tratamento com a Valeriana, em ratas, durante o período da lactação plena, altera o comportamento materno, causa toxicidade clinica e bioquímica em mães e altera o desenvolvimento pos-natal das crias

4. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do tratamento com a Valeriana durante a lactação quanto ao comportamento materno, indícios clínicos de toxicidade e parâmetros bioquímicos das mães tratadas, assim como o desenvolvimento físico e neuromotor, ansiedade e memória de crias.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar em ratas tratadas e não tratadas com o extrato da Valeriana o comportamento materno de lactação e presença de indícios clínicos de toxicidade durante o período de tratamento.
- Comparar parâmetros bioquímicos maternos indicativos de toxicidade;
- Analisar o desenvolvimento físico e neuromotor da prole;
- Comparar na idade adulta da prole o comportamento de ansiedade;
- Comparar na idade adulta da prole o comportamento de memória.

5. MATERIAL E MÉTODO

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocolo nº 002/2017). (Anexo 1)

5.1 Animais

Foram utilizadas 75 ratas Wistar, no segundo dia pós-parto, provenientes do Centro de Biologia da Reprodução – Universidade Federal de Juiz de Fora – MG - CIAEP: 01.00.48.2013. Todos os animais foram alojados em gaiolas (49 X 34 X 16 cm) de polipropileno, ventiladas individualmente (ALESCO® São Paulo, Brasil), temperatura controlada (22 ± 2º C), com um fotoperíodo claro/escuro de 12 horas. Os animais foram alimentados com ração comercial NUVILAB CR1® (Nuvital Nutrients Ltda., Colombo / PR).

O rato é um modelo adequado para o estudo, uma vez que o desenvolvimento do cérebro se completa na vida pós-natal, do mesmo modo que em humanos (SEMPLE et al., 2013).

5.2 Tratamento

A Valeriana foi obtida comercialmente (Florien®), como extrato seco de *Valeriana officinalis.* A análise da qualidade físico-química realizada, quantificou o teor de Ácido Valerênico em 0,82%. Como veículo foi usada Glicerina Branca bidestilada, obtida da empresa Galena – Campinas - São Paulo. O tratamento materno ocorreu, diariamente, do 2º ao 10º dia pós-natal, quando os filhotes deixam de se alimentar exclusivamente com o leite materno e já começam a ingerir ração (DOERGE *et al*., 2006), por gavagem, nas seguintes doses: 1 ml de água destilada (grupo controle, n = 15), 1 ml de água destilada + 20% de glicerina (grupo veículo, n = 15), 500 mg/Kg/dia de Valeriana (grupo T-500, n=15), 1000 mg/Kg/dia de Valeriana (grupo T-1000, n=15) e 2000 mg/Kg/dia de valeriana (grupo T-2000, n=15). A escolha da dose mais baixa (500 mg/Kg) foi calculada, baseando-se na dose recomendada para seres humanos (AL-MAJED et al.,2006), enquanto as outras doses foram duas

e quatro vezes superiores à esta, como preconizado para ensaios de toxicidade reprodutiva (ICH S5(R2) 1993).

5.3 Delineamento experimental

O delineamento experimental segue as instruções do guideline ICH S5(R2) 1993.

No 2º dia pós-natal (DPN), mães e suas proles foram distribuídas aleatoriamente entre os grupos experimentais. Para homogeneização da amostra foi feita a padronização de quatro machos e quatro fêmeas para cada mãe. Os filhotes foram identificados por critérios de marcação, padronizados pelo biotério do Centro de Biologia da Reprodução. As avaliações maternas foram realizadas durante todo o período de tratamento. Os parâmetros de desenvolvimento da prole (sinais físicos e reflexológicos) foram observados a partir do DPN 2 até o último dia de apresentação dos sinais avaliados. Ao atingir o DPN 60, foi realizado teste comportamental para avaliação de ansiedade e memória na prole. Após os testes comportamentais ocorreu a eutanásia da prole. Todos os tratamentos e testes foram realizados entre as 8:00 e 11:00 da manhã.

A (Figura 4) mostra esquematicamente o delineamento experimental realizado

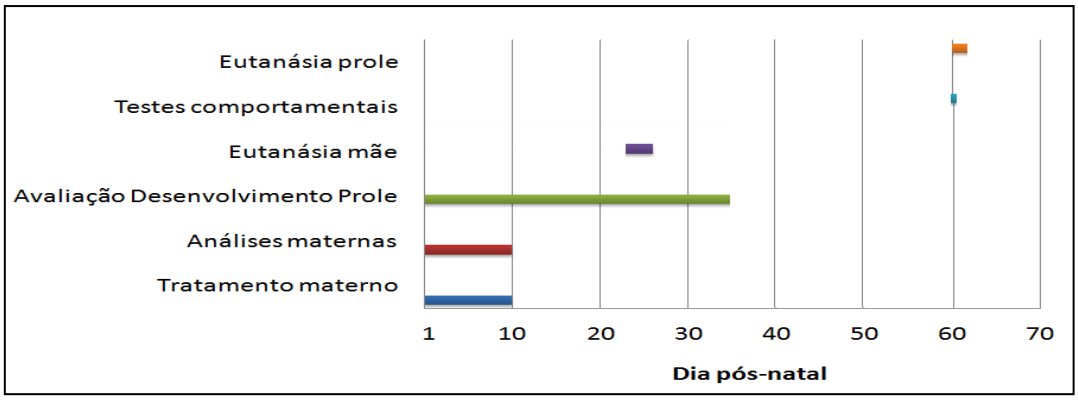


Figura 4. Delineamento experimental.

5.4 Análises

5.4.1 Avaliação materna

Considerando a possibilidade de efeitos tóxicos gerais ou no comportamento materno, foram analisadas, diariamente, durante o período de tratamento, as seguintes variáveis:

- Alterações comportamentais

Postura de amamentação, organização e manutenção do ninho, recolher e lamber os filhotes (BROWN, 1998);

- Efeitos tóxicos

Indícios clínicos de toxicidade (piloereção, diarréia, cromodacriorréia, perda ou ganho de peso, consumo de ração e água). O peso corporal foi anotado a cada dois dias, iniciando-se no segundo dia pós-parto (CHRISTIAN, 2001).

Após o desmame, sob anestesia (quetamina (5%) – 90 mg/kg e xilazina (2%) 10mg/kg via intraperitoneal) foi realizada punção cardíaca para obtenção de sangue destinado a avaliação de transaminases ALT, AST, uréia, creatinina (análise realizada com os kits comerciais Roche, no aparelho Cobas, c111, Roche). Em seguida, os animais foram eutanasiados com a ruptura do diafragma.

5.4.2 Avaliação da prole

5.4.2.1 Desenvolvimento pós-natal

O desenvolvimento pós-natal foi avaliado pelo ganho de peso, desenvolvimento físico e reflexológicos como descrito em trabalhos anteriores (ALBER; ZBIDEN, 1977). Estes parâmetros foram observados diariamente nos oito filhotes de cada mãe. Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Ganho de peso corporal durante o desenvolvimento

O peso corporal de todos os filhotes foi avaliado nos dias 2, 4, 6, 10 e 25 pós natal.

- Avaliação do desenvolvimento físico

Foi observado e anotado o dia em que pela primeira vez se observou a abertura dos olhos, desdobramento das orelhas, aparecimento de lanugo e pêlos, erupção de incisivos superiores e inferiores, descida de testículos e abertura vaginal.

- Avaliação do desenvolvimento neuromotor:

✓ Resposta postural

Foi avaliado se o animal colocado sobre uma mesa em decúbito dorsal seria capaz de virar à posição de decúbito ventral. O teste foi realizado diariamente e foi anotado o primeiro dia em que o animal apresentou o reflexo. Representado na figura 5.



Figura 5. Teste de resposta postural.
Fonte: Arquivo pessoal.

✓ Preensão palmar

Neste teste, utilizou-se um clips, que foi colocado próximo à pata dianteira do animal e observou-se se o movimento de preensão foi executado, como representado na figura 6. O teste foi realizado diariamente e foi anotado o primeiro dia em que o animal apresentou o reflexo.

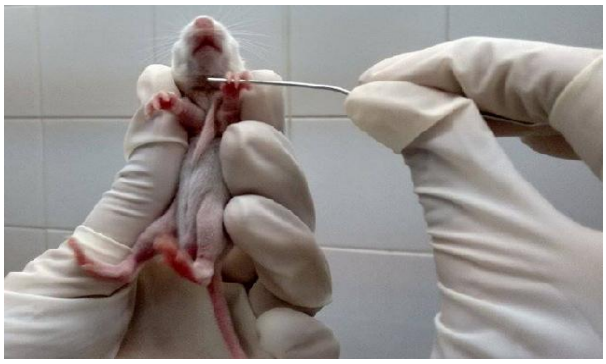


Figura 6. Teste de prenssão palmar.
Fonte: Arquivo pessoal.

- ✓ Geotaxia negativa

Neste teste, o filhote foi colocado em uma rampa a 45º, com a cabeça voltada para baixo, observou-se durante 15 segundos se o animal conseguiu dar uma volta de 180º. Como pode ser observado na figura 7. O teste foi realizado diariamente e foi anotado o primeiro dia em que o animal apresentou o reflexo.



Figura 7. Teste de geotaxia negativa.
Fonte: Arquivo pessoal.

- ✓ Esquiva ao abismo

O filhote foi posicionado com as patas dianteiras na borda de uma mesa e foi observado se, durante um período máximo de 15 segundos, ele se virava em direção oposta, se esquivando nesta borda, como

demonstrado na figura 8. O teste foi realizado diariamente e foi anotado o primeiro dia em que o animal apresentou o reflexo.



Figura 8. Teste esquiva ao abismo.
Fonte: Arquivo pessoal.

- ✓ Orientação

O filhote teve seu corpo suspenso pela cauda, próximo à borda de uma mesa, de maneira que as vibrissas do animal tocassem esta borda. O movimento de levantar a cabeça e as patas, tentando se deslocar para região da borda foi considerado como resposta positiva ao teste (Figura 9). O teste foi realizado diariamente, durante o tempo máximo de 15 segundos, e foi anotado o primeiro dia em que o animal apresentou o reflexo.



Figura 9. Teste de orientação.
Fonte: Arquivo pessoal.

5.4.2.2 Ansiedade

Ao atingirem 60 dias de idade os animais foram submetidos à testes comportamentais para avaliação de memória e ansiedade.

Para avaliação de ansiedade foi realizado o teste de Labirinto em Cruz Elevado (TORRES; ESCARABAJAL, 2002). Um macho e uma fêmea de cada prole foram escolhidos aleatoriamente e submetidos ao teste. O labirinto em cruz elevado é um método validado para explorar o comportamento de ansiedade. O equipamento consiste de estrutura de quatro braços, conectados por uma área central e elevado a 60 cm do chão. Dois braços possuem paredes, sendo chamados de braços fechados (BF), e outros dois não possuem as paredes, correspondendo aos braços abertos (BA), mostrado na figura 10.

No início do teste, cada animal foi colocado no centro do labirinto, de frente para um dos braços abertos, e sua atividade foi registrada por gravação de vídeo durante 5 min. Entre os testes, a arena foi limpa com solução de álcool 40%. Os vídeos foram analisados quanto ao tempo gasto em braços abertos e fechados, e número de entradas em cada braço. Após a análise do vídeo, calculou-se a porcentagem do tempo gasto nos braços abertos (% tBA), dada por: tempo nos BA / (tempo nos BA + tempo nos BF) x 100. As medidas dos graus de atividade nos braços abertos e fechados nos permitem corrigir os efeitos de maior ou menor atividade de exploração.

A % tBA indica o estado de ansiedade, onde roedores tendem permanecer nos BF, evitando os BA, os quais seriam locais inseguros.



Figura 10. Aparto utilizado no teste de esquiva inibitória. Fonte: Arquivo pessoal.

5.4.2.3 Memória

Para avaliação de memória de longo prazo foi realizado o teste de Esquiva Inibitória (IZQUIERDO; MEDINA, 1997). Um macho e uma fêmea/mãe (que não os submetidos ao teste de labirinto em cruz anteriormente) foram escolhidos aleatoriamente e submetidos ao teste. O modelo avalia memória de longo prazo e consiste em inibir a exploração do ambiente pelo animal através da aplicação de choques elétricos. O teste foi realizado em uma caixa de esquiva passiva para ratos (modelo EP104R) stepdown da INSIGHT®, representado na figura 11.

O modelo consiste em duas etapas: a primeira etapa, sessão de treino, a qual o animal foi colocado sobre a plataforma e se registrou o tempo que leva para descer da plataforma para a grade com os quatro membros. Imediatamente após a descida da plataforma, o animal recebeu um choque elétrico com intensidade de 0,5mA durante 2 segundos.

A segunda etapa, sessão teste, é realizada 24 horas após o treino, tempo necessário para a consolidação da memória em ratos. Nesta, o animal foi colocado sobre a plataforma, e novamente se registrou o tempo que o mesmo leva para descer da plataforma para a grade com os quatro membros, com um período de latência de até 3 minutos, onde o teste era interrompido.

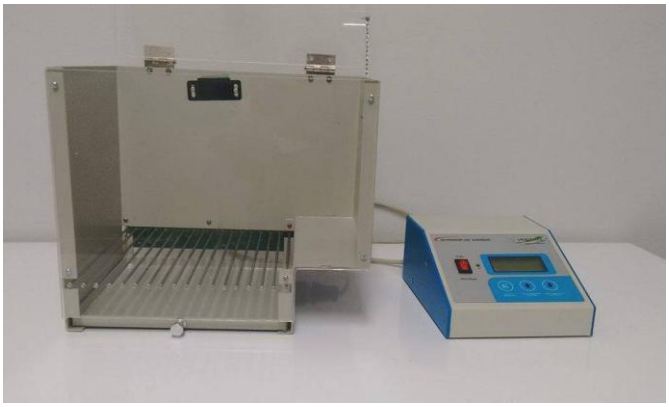


Figura 11. Aparato utilizado para o teste esquiva inibitória. Fonte: Arquivo pessoal

Após passarem pelos testes comportamentais, os animais foram submetidos a anestesia (quetamina (5%) – 90 mg/kg e xilazina (2%) 10mg/kg via intraperitoneal), foi realizada punção cardíaca para obtenção de sangue destinado a avaliação de transaminases ALT, AST, uréia, creatinina. Em

seguida, os animais foram eutanasiados com a ruptura do diafragma. Após confirmação da morte, os hipotálamos dos animais foram removidos e pesados.

5.5 Análise estatística

Dados paramétricos foram avaliados por ANOVA – uma via, seguida de teste pos hoc de Dunnet. Dados não para métricos foram estudados pelos testes de Kruskall-Wallis e Chi quadrado. Nível de significância dos testes $\alpha = 0.05$. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o *software* SPSS (SPSS Inc.®, versão 20).

6. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados de acordo com o regimento do programa de pós-graduação em saúde.

Estes, originaram um artigo submetido à revista Neutoxicology and Pharmacology (QUALIS B1): “Assessment of maternal behaviour, post-natal development and offspring anxiety on breastfeeding Wistar rats treated with *Valeriana officinalis.”* Autoria de Daniela Pereira Carvalho, Vera Maria Peters e Martha de Oliveira Guerra. (APÊNDICE A)

Ref: NTT_2018_66
Title: Assessment of maternal behaviour, post-natal development and offspring anxiety on breastfeeding Wistar rats treated with Valeriana officinalis
Journal: Neurotoxicology and Teratology

Dear Miss. Pereira Carvalho,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Neurotoxicology and Teratology. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=NTT and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Neurotoxicology and Teratology

Have questions or need assistance?
For further assistance, please visit our Customer Support site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2018 Elsevier B.V. | Privacy Policy

Nossos resultados também foram apresentados em eventos científicos e publicados em revista referente a este. Como os trabalhos:

- **CARVALHO, D. P.**; PETERS, V. M.; GUERRA, EXPOSURE TO VALERIANA OFFICINALIS DURING LACTATION DID NOT CAUSE

EFFECTS ON MATERNAL BEHAVIOR AND CLINICAL TOXICITY. In: XX Congresso Brasileira de Toxicologia, 2017, Goiânia, Góias. Applied Research in Toxicology, 2017. v. 2. p. 98-98.

- CARVALHO, D. P.; Peters, V. M. ; GUERRA. ASSESSMENT OF ADULT OFFSPRING MEMORY OF BREAST-FEEDING WISTAR RATS TREATED WITH VALERIANA OFFICINALIS. (Trabalho aprovado para apresentação programada para 08/11/2018).

7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

No presente trabalho foi observado que as doses de Valeriana utilizadas em nosso modelo experimental não alterou o comportamento materno das mães tratadas. Estas apresentaram os parâmetros postura de amamentação, organização e manutenção do ninho, recolher e lamber os filhotes, diariamente durante todo o período de tratamento. Além disso, a toxicidade clínica não foi observada nessas mães durante o tratamento não havendo sinais de piloereção, diarréia, cromodacriorréia. A evolução do peso corporal e consumo de ração e água não apresentou diferença significativa entre os grupos experimentais. Ao comparar os valores de ALT, AST, uréia, creatinina entre os grupos experimentais, vimos que os mesmos não foram significativamente diferentes.

A prole das mães tratadas, não apresentou alterações no desenvolvimento pós-natal, ou seja, as diferenças de dias de aparecimento dos sinais de desenvolvimento físico e neuromotores não foram significativas entre os machos e fêmeas de grupos experimentais diferentes. Esses animais também não apresentaram diferenças significativas em relação a evolução do peso corporal.

Tanto machos quanto fêmeas cujas mães foram tratadas durante a lactação não apresentaram alterações no comportamento de ansiedade. Não foi observada diferença significativa quanto a memória de longo prazo na prole

de machos na idade adulta, contudo, foi observado melhora na memória de longo prazo de fêmeas.

Portanto, os resultados obtidos apontam o uso da Valeriana durante a lactação plena como uma alternativa possivelmente segura para o tratamento de ansiedade e insônia durante o período pós-natal. Contudo, mais estudos devem investigar a segurança desse fitofármaco em outros modelos e avaliar outros parâmetros de efeitos a longo prazo, para garantir sua segurança.

8. CONCLUSÃO

Mães tratadas com Valeriana durante o período da lactação não apresentaram alterações no comportamento materno, alterações clínicas e sorológicas relacionadas à toxicidade. Não ocorreram nas crias: modificações no desenvolvimento físico e neuromotor e no comportamento de ansiedade. Além disto, houve melhora da memória de longo prazo na idade adulta na prole de fêmeas. Os resultados deste trabalho sugerem possível segurança no uso de Valeriana, nas doses utilizadas, durante a lactação.

9. REFERÊNCIAS

ALBER, S., ZBIDEN, G. Methods for the evaluation of physical, neuromuscular, and behavioral development of rats in early postnatal life. **Methods in prenatal toxicology.** Massachussets, PSG Publishing p.1-13, 1977.

AL-MAJED, A., A. et al. Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice: **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, p. 1830–1837, 2006.

ANDERSEN, Susan L. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? **Neuroscience and Behavioral Reviews** v.27, p. 3-18, 2003.

ANDERSON, Gail D. et al. Pharmacokinetics of Valerenic Acid after administration of Valerian in healthy subjects. **Phytotherapy Research**. V.9, p.801-803, 2005.

BALDWIN, David S. et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. **Journal of Psychopharmacology** v.27, n.11, p. 267-271, 2013.

BAPTISTA, M.N.; BAPTISTA, A.S.; TORRES, E.C. Associação entre suporte social, depressão e ansiedade em gestantes. **Psic Rev Vetor** v.7, p. 39-48, 2006.

Barnet, AS; J Burn Maternal and infant behavior In: HAVEZ, ESE Reproduction and breeding techniques for laboratory animal. Philadelphia: Lea and Febiger. P. 177-91, 1970.

BECKER, Alex The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on Valerenic Acid. **BMC Complementary and Alternative Medicine** v.14, 2014.

BENKE D et al. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. **Neuropharmacology** v.56, p 174-181, 2009.

BRANDT, R. Passage of diazepam and desmethyldiazepam into breast milk. **Arzneimittel-Forschung** v.26, p. 454–457, 1976.

Brown, RE. Hormônios e comportamento parental. In:ETOLOGIA. Comportamento materno em mamíferos: Bases teóricas e aplicações aos ruminantes domésticos. São Paulo, p. 53-99, 1998.

BRUMMELTE, S.; GALEA, L. A. M. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. **Hormones and Behavior**. V. 77, p153-166, 2016.

BURDGE, G.C.; HANSON, M.A.; SLATER-JEFFERIES, J.; LILLYCROP, K.A. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? **Br J Nutr** v.97, n.6, p. 1036-1046, 2007.

CAMERON, N.M. et al. The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. **Neurosci.Biobehav** v.29, p. 843–865, 2005.

CAMERON, N.M.; FISH, E.W.; MEANEY, M.J. Maternal influences on the sexual behavior and reproductive success of the female rat. **Horm. Behav**. V. 54, p. 178–184, 2008.

CAMERON, N.M.; SOEHNGEN, E.; MEANEY, M.J. Variation in maternal care influences ventromedial hypothalamus activation in the rat. **J. Neuroendocrinol** v.23, p. 393–400, 2011.

CAMPOS, Aline C. et al. Animal models of anxiety disorders and stress. **Revista Brasileira de Psiquiatria** v. 35, p. S101-S111, 2013.

CAMPOS, Mara L. et al. Physical and neurobehavioral development of rat offspring after maternal exposure to Valeriana officinalis during gestation. **Journal of Medicinal Plant Research** v.8, p 928-935, 2014

Campos, Leandro V. et al. Rats treated with Hypericum perforatum during pregnancy generate offspring with behavioral changes in adulthood. **Rev. bras. farmacogn**. v.27, n.3, 2017.

CHAMPAGNE, F.A.; FRANCIS, D.D.; MAR A.,; MEANEY, M.J. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for effects of environment on development. **Physiol Behav** v.79, p 359-371, 2003.

CHAMPAGNE, F.A.; CURLEY P. C. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. **Neuroscience and Behavioral Reviews** V.33, n.4, p 593-600, 2009.

CIRCOSTA, C.; DE PASQUALE, R.; SAMPERI, S.; PINO, A.; OCHIUTO, F. Biological end analytical characterization of two extracts from *Valerian officinalis*: **Journal of Ethnopharmacology,** v. 112, p. 361-367, 2007.

CHRISTIAN, M.S.Test Methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. **Method of Toxicology.** p. 1301-1381, 2001.

CURLEY, J.P., JENSEN, C.L., FRANKS, B., CHAMPAGNE, F.A. Variation in maternal and anxiety-like behavior associated with discrete patterns of oxytocin and vasopressin 1a receptor density in the lateral septum. **Horm. Behav**.v.61,p 454–461, 2012.

CURLEY, J.P.; CHAMPAGNE, F.A. Influence of maternal care on the developing brain: Mechanisms, temporal dynamics and sensitive periods. **Frontiers in Neuroendocrinology** v.40, p 52-66, 2016.

DE KLOET, E.R. et al., Stress and depression a crucial role of the mineralocorticoid receptor. **J. Neuroendocrinol**. V.28, 2016.

DIAS, M.G.; SALGUEIRO. L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos . **Revista de Fitoterapia.** v. 9, n.1, P. 5-22, 2009.

DOERGE, D.R *et al*. Lactational transfer of the soy isoflavone, genistein, in Sprague–Dawley rats consuming dietary genistein. **Reprodu. Toxicol**. v.21, p. 307-312, 2006.

FARRELL, C.; O'KEANE, V. Epigenetics and the glucocorticoid receptor: a review of the implications in depression. **Psychiatry Res**. V.242, p 349–356, 2016.

FIELD, Tiffany. Postpartum Anxiety Prevalence, Predictors and Effects on Child Development: A Review. **Journal of Psychiatry and Psiquiatric disorders**.v.1 (2), p 86-102, 2017.

GLASHEEN, C. et al. A systematic review of the effects of postnatal maternal anxiety on children. **Arch Womens Ment Health** v.13, n.1, p. 61-74, 2010.

GREGORETTI, B. et al. Toxicity of Hypericum perforatum (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology.** v. 200, p. 201– 205, 2004.

GUDSNUK, K.; CHAMPAGNE, F. A. Epigenetic Influence of Stress and the Social Environment. **ILAR Journal** v.53, n.3, p 279-288, 2012.

HADLEY, S.; PETRY, J. J. Valerian. **American Family Physician**. v. 67, n. 8, p. 1755-1758, 2003.

HATTESOHL, M. et al. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. **Phytomedicine** v.15, p 2-15, 2008.

IZQUIERDO, I. E J. H. MEDINA Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiol Learn Mem** , v.3, p. 285-316, 1997.

JENNESS R. The composition of milk. In: Larson BL, Smith VR, editors. Lactation: a comprehensive treatise, v. 3. New York: Academic Press; p. 103–107, 1974

JUNG, H. Y. et al. Valeriana officinalis root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by noniceptive stimulation-evoked responses by decresing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. **BMC Complementary and Alternative Medicine** v.14, p 476, 2014.

KHOM S, et al. Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: molecular mechanism and subunit specificity. **Neuropharmacology** v.53, n.1, p. 178–187, 2007.

LAWSON, A. et al. The relationship between sleep and postpartum mental disorders: A systematic review. **Journal of affective disorders** v.176, p. 65-77, 2015.

LEATHWOOD, P.D.; CHAUFFARD F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. **Planta Medica** V.2 144-148, 1985.

LONSTEIN, Joseph S. Regulation of anxiety during the postpartum period. **Frontiers in Neuroendocrinology** v.28, p. 115-141, 2007.

LONSTEIN, Joseph S. et al. Emotion and Mood Adaptations in the Peripartum Female: Complementary Contributions of GABA and Oxytocin **J. Neuroendocrinol.** v.26, p. 649-664, 2012.

MALVA, J. O.; SANTOS, S.; MACEDO, T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts. **Neurotox. Res**., v. 6, n. 2, p. 131–140, 2004.

MARCO, Eva M. et al The maternal deprivation animal model revisited **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** v. 51, 2015.

MARDER, M. et al. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. v.75, p.537-545, 2003.

MEANEY, Michael J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress. **Annual Review of Neuroscience** v.24, p 1161-1192, 2001.

MOSS, Aleeze S. Complementary and alternative medicine therapies in mood disorders. **Expert Rev Neurother** v.11, n.7, p 1049-56, 2011.

MIYASAKA, L.S.; ATALLAH, A.N.; SOARES, B.G. Valerian for anxiety disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.18, n.4, 2006.

NAM, S.M; CHOI, J.H. ET AL. Valeriana officinalis extract and its main component, valerenic acid,ameliorate D-galactose-induced reductions in memory, cell proliferation,and neuroblast differentiation by reducing corticosterone levels and lipid peroxidation. **Experimental Gerontology** . v.48, p. 1369–1377, 2013.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: Office of Dietary Supplements. Dietary Supplemente fact sheet: Valerian. Bethesda, 2008. Disponível em : <http://ods.od.nih.gov/factsheets/valerian.asp>. Acesso em: 02 de setembro 2018.

Neill, J.D. 2005 Knobil and Neill's physiology of reproduction 3rd ed New York : Academic Press.

NEVILLE M.C.; MCFADDEN T.B.; FORSYTH I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. **J Mammary Gland Biol** v.7,p. 49–66 2002.

OKUN, Michele L. Disturbed Sleep and Postpartum Depression **Curr Psychiatry Rep** v.18, p 66, 2016.

PANG W.W.; HARTMANN P.E. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. **J Mammary Gland Biol Neoplasia** v.12, p. 211–221, 2007.

PAUL, I. M. et al. Postpartum anxiety and Maternal-Infant Health Outcomes. **Pediatrics**. V. 131, 2014.

PAWLUSKI, J.; LONSTEIN, J.; FLEMING, A. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. **Trends in Neurosciences** v.40, n.2, p-106-120, 2017.

PRINCE, Martin D. et al. No health without mental health**. The Lancet** v.370, p 859-877, 2007.

PATEL, Vikram. Why mental health matters to global health. **Transcultural Psychiatry** v. 51, n.6, p 777-789, 2014.

RECK, C et al. The impact of maternal anxiety disorder on mother-infant interaction in the postpartum period. **PloS One** v.13, n.5, 2018.

RIEDEL, E.; HANSEL, R.; EHRKE, G. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives: **Planta Med**,v.46, n.4, p. 219-220, 1982.

RUBIM E T et al. When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs. **Can J Clin Pharm** v.11, n.2, p. 257-266, 2004.

SCHROEDER, H. et al. Behavioral and metabolic consequences of neonatal exposure to diazepam in rat pups. **Experimental neurology**. V.131, n.1, p. 53-63, 1995.

SECCHI, Paula; VIRTUOSO, Suzane O efeito da valeriana no tratamento da insônia valeriana's effect on insomnia treatment **Visão Acadêmica** v.13, n.1, 2012.

SEMPLE, Bridgette K. et al. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. **Prog. Neurobiol**. V. 106-107, p 1–16, 2013.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade: **Revista Brasileira de Farmacognosia,** v. 18, n. 4, p. 618-624, 2008.

SIMMONS, R. Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. **Trends Endocrinol Metab** v.16, n.8, p 390-394, 2005.

SOUZA-MOREIRA, T.M. et al. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia***,* v.20, n.3, p. 435-440, 2010.

STEIN, A. et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. **The Lancet** v.384, p. 1800-1819, 2014.

SUDATI, Jéssie Haigert. Avaliação do potencial terapêutico da *Valeriana officinalis* e do Disseleneto de difenila frente à toxicidade induzida por Rotenona em *Drosophila melanogaster*. 2012. 93 f. Dissertação (Doutorado em Bioquímica Toxicológica) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.

SWANSON, L.M. et al. Relationships among depression, anxiety, and insomnia symptoms in perinatal women seeking mental health treatment **J. Womens Health** v.20, p. 553–558, 2011.

TORRES, C. E; ESCARABAJAL M. D. Validation of a behavioral recording automated system in the elevated plus-maze test. **Life Sci 70**, v.15, p. 1751-1762, 2002.

UZUN S et al. Side effects of treatment with Benzodiazepines. **Psychiatr Danub**. V. 22, n.1, p. 90-93, 2010.

VORBACH, E.U; GORTELMEYER R.; BRUNING J. Treatment of insomnia: effectiveness and tolerance of a valerian extract [in German]. **Psychopharmakotherapie** v.3 109-115, 1996.

WALKER, Alan M. D. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. **The Journal of Pediatrics** v.156, n.2, p. s3-s7, 2010.

WHITELAW, A.G.; CUMMING, A.J.; MCFAJNIR. Effect of maternal Lorazepam on the neonate. BR Med J. v.282, p. 1106-1108, 1981.

WIKNER, B.N. et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformation. **Pharmacoepidemiol Dryg Saf**. v.16, p. 1203-1210, 2007.

World Health Organization. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2020*. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponível em* *http://www.who.int/mental_health/action_plan_2013/en/* Acessado em 03/10/2018.

YAO, M.; RITCHIE, H. E.; BROWN-WOODMAN, P. D. A developmental ctoxicity-screening test of valerian. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, p. 204-209, 2007.