

Avaliação dos efeitos centrais dos florais de Bach em camundongos através de modelos farmacológicos específicos

Márcia M. De-Souza^{1*}, Milene Garbeloto¹, Karin Denez², Iriane Eger-Mangrich¹

¹Núcleo de Investigações Químico Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, Rua Uruguai 458, Centro, 88202-302, Itajaí, SC, Brasil,

²Curso de Naturologia Aplicada, Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Florianópolis, Av. Pedra Branca 25, 88132-000, Palhoça, SC, Brasil

RESUMO: Os Remédios Florais de Bach (RFB), constituem um método alternativo de tratamento usado largamente na terapêutica de várias patologias em muitos países do mundo. Os RFB são reconhecidos como tratamento natural pela OMS desde 1956. Embora o mecanismo de ação dos RFB ainda não tenha sido elucidado, eles vêm sendo indicados para o tratamento de várias doenças neuropsiquiátricas. O objetivo do presente trabalho foi detectar possíveis efeitos centrais dos RFB em modelos farmacológicos utilizados na pesquisa de substâncias com efeitos ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos e neurolépticos. Para tanto, camundongos receberam um tratamento agudo via oral (0,45 mL) 1 hora antes dos testes. Os resultados mostraram que os florais Gorse e, em conjunto, White chestnut, Agrymony e Vervain exibiram perfis antidepressivo e hipnótico, respectivamente. No modelo de ansiedade foi detectado efeito ansiolítico do floral Agrymony. Entretanto, não foram observados efeitos neurolépticos do floral Clematis. Os resultados nos levam a sugerir que os efeitos centrais dos florais avaliados podem ser parcialmente detectados através de modelos farmacológicos utilizados na pesquisa de agentes psicotrôpicos.

Unitermos: Remédios Florais de Bach (RFB), modelos farmacológicos, depressão, ansiedade, esquizofrenia, insônia.

ABSTRACT: "Evaluation of central effects of Bach Flowers Remedies in mice using specific pharmacological models". The Bach Flowers Remedies (BFR's) are worldwide used as an alternative therapeutical approach for several pathologies, being considered by WHO as natural therapy since 1956. Despite the unknown mechanism of action, the BFR's have been widely used on treatment of several neuropsychiatry diseases. Based on pharmacological models used to detect ansiolytic, antidepressant, hypnotic and neuroleptic effects of different substances, the aim of this work was to evaluate possible central effects of the BFR's. For this purpose, albino mice received BFR's treatment (0.45 mL) by oral route 1 hour prior to each test. The results revealed that the Gorse flower alone and a mix of White chestnut, Agrymony and Vervain showed antidepressant and hypnotic effects, respectively. On the anxiety model, Agrymony showed an ansiolytic effect but no neuroleptic effects were observed for Clematis floral therapy. The herein described results allow us to conclude that the studied BFR's central effects may be partially detected through pharmacological models currently and widely used on psychotropic agents research.

Keywords: Bach Flowers Remedies (BFR's), pharmacological models, depression, anxiety, schizophrenia, insomnia.

INTRODUÇÃO

Os Florais de Bach ou Remédios Florais de Bach (RFB) consistem em um tipo de medicação alternativa usado intensamente nos dias de hoje, isoladamente ou em associação com a medicação alopática.

São considerados como instrumentos de cura suaves, sutis, profundos, vibracionais, com uso reconhecido em mais de 50 países e aprovados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1956 (Mantle, 1997). Os florais, como um instrumento de trabalho terapêutico, devem ser entendidos também como expressão de uma forma de pensar, sentir e atuar na vida

em geral.

Embora seja bastante claro que o sistema terapêutico dos Florais de Bach é distinto daquele utilizado pela homeopatia, o Dr. Bach foi bastante influenciado pelas idéias de Hahnemann e isto é refletido na filosofia e na aplicação dos RFB (Van Haselen, 1999). Bach, trabalhando inicialmente como médico alopata, depois homeopata especializado na pesquisa em bacteriologia no Hospital Homeopático de Londres, concluiu que a origem de qualquer doença deve ser investigada no âmbito das manifestações emocionais prévias. Estes desvios emocionais são provavelmente o alvo de atuação dos florais (Leary, 1999).

Como os remédios homeopáticos, os RFB sofrem intenso processo de diluição. Eles são usualmente produzidos por gotejamento de essência de flores frescas em água, formando uma solução a qual é subsequente adicionado o “brandy”, originando a “tintura mãe”. O “brandy” tem função preservativa do floral, para ser usado posteriormente (Chancellor, 2000). Não foram encontrados ainda na literatura quaisquer indícios de que os RFB possuem substâncias químicas provenientes das plantas que os originam, que explicassem seus efeitos terapêuticos. Os proponentes para este tratamento afirmam que seu modo de ação não depende de mecanismos moleculares comparáveis a terapêutica convencional. Assim como os remédios homeopáticos, eles exercem sua ação através da “energia” que é transmitida das flores para o remédio (Armstrong; Ernst, 2002). Como essa “energia” é de difícil quantificação, muitos críticos ao tratamento argumentam que os Florais de Bach (e todos os outros atualmente utilizados terapêuticamente) são na realidade simplesmente placebos (Fricke, 1999; Armstrong; Ernst, 2001). Além disso, trabalhos utilizando a metodologia científica com o intuito de estudar mais profundamente a eficácia dos RFB são bastante escassos. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi detectar os efeitos centrais dos RFB, em camundongos, através de modelos farmacológicos específicos, amplamente utilizados na triagem de substâncias psicotrópicas farmacologicamente ativas (Almeida et al., 1999; 2001; Sousa et al., 2004).

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando entre 18 a 35 g, obtidos do Biotério Central da UNIVALI, onde eram aclimatados a 22 ± 2 °C, em um ciclo de 12 h claro e 12 h escuro e tratados com ração e água “*ad libitum*”. Os animais foram mantidos no laboratório 1 h antes da realização dos experimentos para aclimação. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVALI, através do parecer nº 30/1998.

Florais de Bach e drogas utilizadas nos experimentos

Para selecionar os florais que foram avaliados, foi realizado um minucioso estudo sobre as principais características de pacientes portadores de doenças neuropsiquiátricas e os RFB aplicados em sua terapêutica. Desta forma, os seguintes florais foram selecionados: Agrymony, para a ansiedade; Gorse, para a depressão; Clematis, para a esquizofrenia; e em conjunto os florais Agrymony, White chestnut e Vervain, para a insônia. Os florais foram preparados utilizando-se 2 gotas das essências em 30 mL de água mineral. O conservante normalmente utilizado (“brandy”), não fez parte destas preparações para excluir uma possível interferência do

álcool sobre o comportamento dos animais. Entretanto, um grupo que foi tratado com “brandy” o conteúdo de álcool presente na solução foi de 0,171 mLs calculados a partir do teor alcoólico do “brandy” (38.5%). Foram também utilizados os seguintes fármacos: anfetamina, pentobarbital sódico, apomorfina, imipramina (SIGMA, EUA) e diazepam (CRISTÁLIA, Brasil).

Tratamento

Os experimentos foram conduzidos utilizando-se um experimento do tipo cego. Grupos de 10 a 15 animais receberam um tratamento agudo através da administração oral de 0,45 mL da solução de cada um dos florais testados. Após 1 hora, os animais foram submetidos aos testes farmacológicos. Ensaio com os controles positivos (fármacos utilizados alopaticamente) e negativos (veículo onde foi diluído os florais) foram realizados nas mesmas condições.

Modelos farmacológicos utilizados

Avaliação do efeito antidepressivo: Para detectar o efeito antidepressivo foi utilizado o teste do nado forçado (“*forced swimming test*”). Este teste foi desenvolvido por Porsolt; Bertin e Jalfre (1977) para a pesquisa com drogas antidepressivas. Após o tratamento com o floral Gorse, veículo ou imipramina (10 mg/kg), o tempo de imobilidade foi cronometrado. Os animais utilizados no teste foram submetidos previamente a condições de estresse (baixa temperatura por 1h) durante 5 dias consecutivos (Jay et al., 2004).

Avaliação do efeito ansiolítico: Para detectar o efeito ansiolítico foi utilizado o teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE). O teste foi realizado segundo Pellow e File (1987) e Imhof et al. (1993). Os animais foram tratados com o floral Agrymony e com os controles positivo (diazepam - 0,75 mg/kg) e negativo (veículo).

Avaliação dos efeitos sobre a atividade locomotora: A fim de excluir a possibilidade de que os florais pudessem atuar sobre o sistema motor dos animais, comprometendo os resultados dos testes comportamentais, os mesmos foram submetidos a uma sessão de teste em campo aberto (“*Open-Field*”), após o tratamento com os florais, como descrito por Rodrigues et al. (1996).

Avaliação do efeito hipnótico: Para detectar o efeito hipnótico do conjunto de florais White chestnut, Agrymony e Vervain, foi utilizado o teste de indução do sono por barbitúricos, conforme descrito por De-Souza et al. (2003). Adicionalmente, um grupo de animais também foi tratado com brandy (substância alcoólica na qual os florais normalmente são diluídos) com o objetivo de verificar se tal substância poderia interferir nos efeitos observados terapêuticamente.

Avaliação do efeito neuroléptico: Para detectar o efeito neuroléptico, foi utilizado como modelo animal de esquizofrenia, o teste de indução da estereotipia

(comportamento de “*klibing*”). Foi observado o comportamento de subidas (“*Klibing*”) e/ou descidas da gaiola, conforme os vários graus de estereotipia, como estabelecido por Naidu e Kulkarni (2002).

Análise estatística

Foi realizada por meio de análise da variância seguida pelo teste de múltipla comparação, utilizando-se o método de Dunnett e/ou Newman-Keuls, quando apropriado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como indicativos de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram que, após o tratamento agudo com os Florais de Bach, os efeitos centrais podem ser detectados através de diversos modelos farmacológicos.

Com relação ao modelo de depressão, avaliado através do teste do nado forçado, os animais pré-tratados com o floral Gorse apresentaram significativa redução do tempo de imobilidade ($F = 39,38$) $p < 0,01$, quando comparado com o grupo de animais tratados com o veículo (Figura 1). Entretanto, este efeito não foi superior aquele observado com a imipramina, um fármaco utilizado terapeuticamente para o controle de depressão maior (Brunello et al., 2002). O objetivo deste modelo foi reproduzir, no animal, um comportamento semelhante à doença e que fosse sensível às drogas clinicamente efetivas. O modelo se baseia na observação de que roedores, quando forçados ao nado, adotam uma postura de imobilidade após um período inicial de agitação. Um animal é considerado imóvel quando flutua ou faz

movimentos necessários apenas para manter sua cabeça acima da água (Borsini; Meli, 1989; Raghavendra; Kaur; Kulkarni, 2000). Etologicamente, este modelo se compara ao estado de anedonia que o paciente depressivo apresenta durante o curso da doença. Portanto, animais “deprimidos” tendem a apresentar tempo de imobilidade elevado, o que não foi observado no grupo pré-tratado com Gorse (Figura 1), sugerindo um efeito antidepressivo deste floral.

O uso dos florais de Bach no tratamento da depressão endógena e/ou reativa já é realidade desde a década de 90. Chancellor (2000) e Ernst (2002) afirmam que indivíduos com este tipo de transtorno reagem muito bem ao tratamento com os RFB e, Masi (2003) reforça tal afirmação através de experimentos controlados. Entretanto, a eficácia da terapêutica só se aplica a casos de depressão leve. Em casos mais graves, os RFB são associados aos antidepressivos tradicionais. Segundo Bach (1990), dos remédios utilizados, Gorse é o apropriado para os casos em que o paciente apresenta alto estágio de desesperança. Este efeito pôde ser observado no presente estudo, onde animais tratados com Gorse e, submetidos ao teste do nado forçado, mostraram-se muito mais ativos e apresentaram menor desesperança quando comparados aos animais do grupo controle (Figura 1). Entretanto, embora o floral em estudo tenha aumentado o comportamento de imobilidade dos animais, um efeito antidepressivo maior foi observado com o uso da imipramina.

Entre as anomalias do sono, a insônia é uma das que mais acomete a população, atualmente. A insônia prejudica o desempenho do indivíduo, principalmente por interferir nos processos de atenção, humor, cognição e memória (Benca et al., 1997; Roth; Costa e Silva;

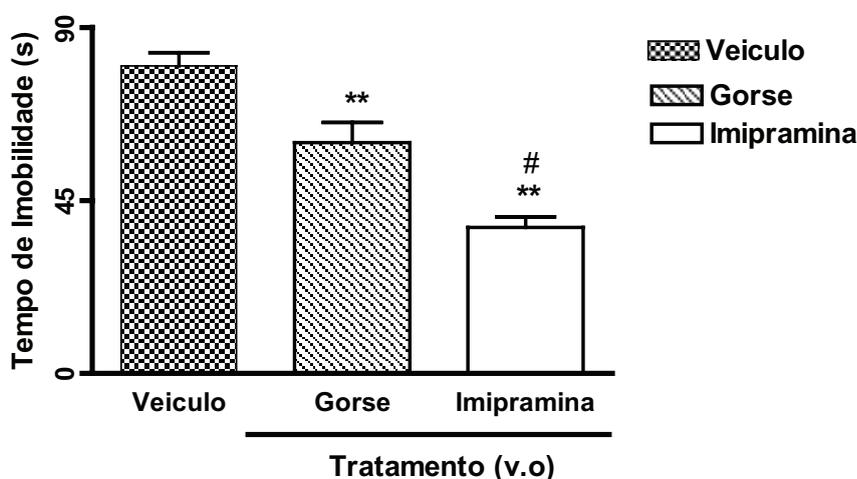


Figura 1. Efeito do floral Gorse sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado. Cada coluna representa a média dos experimentos e, as barras verticais indicam os E.P.M. Asteriscos denotam diferenças significantes (** $p < 0,01$) quando comparados com o veículo e (# $p < 0,05$) quando comparados com o floral.

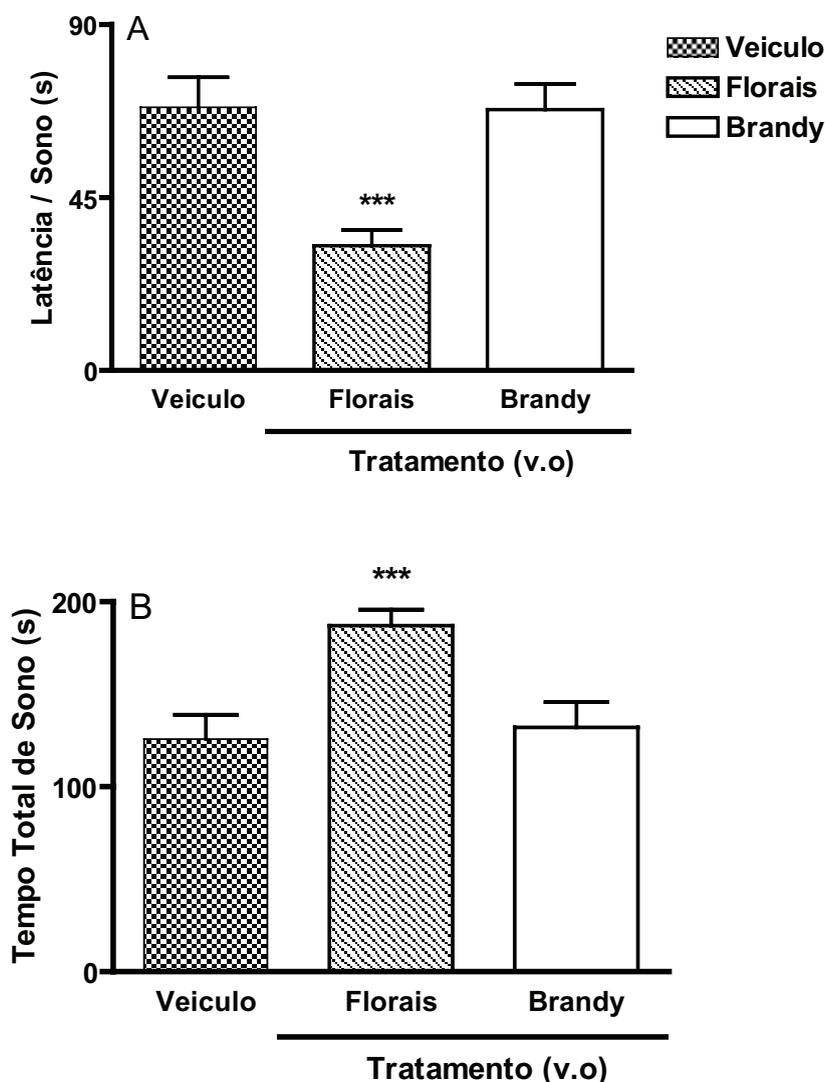


Figura 2. Efeito do conjunto de florais White chestnut, Agrymony, Vervain e brandy sobre a latência (painel A) e o tempo total de sono (painel B) induzido por pentobarbital sódico em camundongos. Cada coluna representa a média dos experimentos e, as barras verticais indicam os E.P.M. Asteriscos denotam diferenças significantes (***) quando comparados com o veículo.

Chase, 2001; Jessup et al., 2004; Mazza et al., 2004). Para o tratamento da insônia utilizam-se agentes hipnóticos (Maher, 2004). Uma substância com propriedades hipnóticas é aquela que diminui a latência para o sono e aumenta seu tempo total (Norup, 2002). Desta forma, em modelos farmacológicos de sono, o composto que interfere nesses dois parâmetros de forma significativa, possui efeito hipnótico. Com relação a esse efeito, o conjunto de florais utilizado neste trabalho (White chestnut, Agrymony e Vervain), produziu de forma significativa [(F = 10,30) $p < 0,05$] a redução da latência (Figura 2A) e, simultaneamente aumentou o tempo total de sono (Figura 2B) [(F = 10,40) $p < 0,05$], sugerindo, portanto, o efeito hipnótico dos florais avaliados.

Como os RFB utilizados na terapêutica são normalmente diluídos em substância alcoólica (Van Haselen, 1999), a qual possui efeitos hipnóticos (Kobayashi et al., 2002), um grupo controle, com brandy (teor alcoólico de 38% nos 0,45 mLs administrado aos animais), também foi avaliado. Interessantemente, verificou-se que não houve modificações nos parâmetros experimentais relacionados ao sono dos animais pré-tratados com brandy quando comparados com o controle, o qual recebeu apenas o veículo no qual os florais testados foram diluídos (água mineral). Estes resultados sugerem que os florais e, não o brandy, é que são responsáveis pelas alterações benéficas nos padrões do sono dos usuários insones. O tratamento dos distúrbios do sono com os

Tabela 1. Efeito dos Florais de Bach sobre o comportamento dos animais avaliados no modelo do “Open-Field” (Campo aberto).

Tratamento (v.o.)	Comportamento Exploratório (“Rearing”)	Número de Cruzamentos (“Crossing”)
Veículo	45,40 ± 3,12	82,37 ± 2,22
Agrymony	38,12 ± 4,28	79,23 ± 1,12
Gorse	37,17 ± 6,27	67,48 ± 6,24
Etanol (brandy)	32,23 ± 1,19*	61,45 ± 1,45**
Diazepam	39,56 ± 3,24*	73,81 ± 4,12
Clematis	38,34 ± 6,12	72,17 ± 8,44
Imipramina	44,12 ± 6,12	84,17 ± 0,22
Haloperidol	22,47 ± 6,22**	32,47 ± 6,24**

Cada coluna representa a média ± E.P.M. dos experimentos com os animais (n= 8-10). Asteriscos denotam diferenças estatísticas (* p< 0,05; **p<0,01) quando comparados com o veículo.

RFB também tem sido descrito. Chancellor (2000), cita que o conjunto de florais aqui utilizado é indicado para pacientes ansiosos que exibem alterações no ciclo circadiano. Também tem sido relatado que indivíduos insones se adaptam muito bem à terapia com os florais de Bach, dispensando a medicação com os hipnóticos tradicionais, como os barbitúricos e benzodiazepínicos

(Khong; Sim; Hulse, 2004).

Os resultados observados na Figura 3 referem-se aos dados obtidos com os animais tratados com o floral Agrymony e submetidos ao modelo de ansiedade. O LCE é um modelo etológico que se baseia na aversão natural dos roedores por lugares abertos e claros e falta de tigmotaxia (Lister, 1987; Treit; Pesold; Rotzinger, 1993). O LCE foi

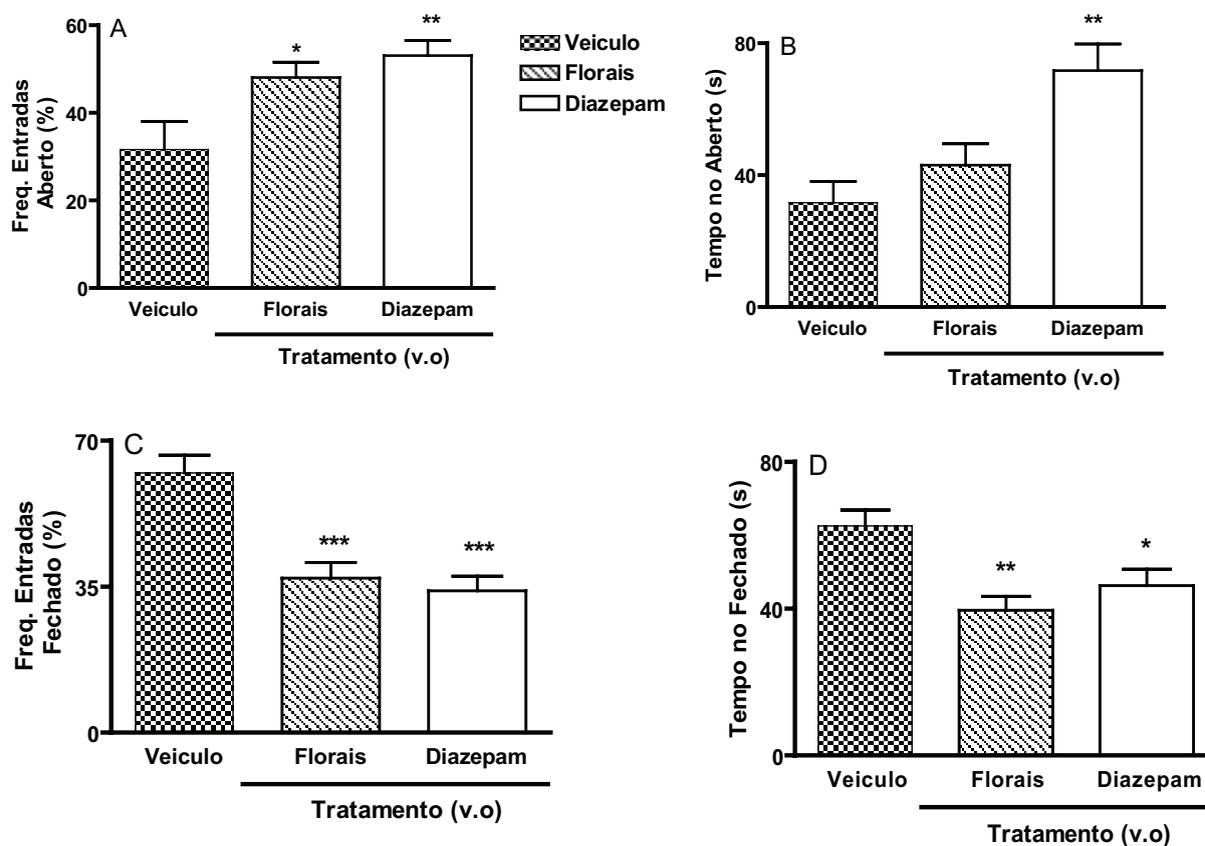


Figura 3. Efeito do floral Agrymony sobre a frequência (painel A) e o tempo de permanência (painel B) nos braços abertos e, frequência (painel C) e tempo (painel D) de permanência nos braços fechados do LCE. Cada coluna representa a média dos experimentos e, as barras verticais indicam os E.P.M. Asteriscos denotam diferenças significantes (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001) quando comparados com o veículo.

Tabela 2. Efeito do floral Clematis sobre o comportamento estereotipado induzido por apomorfina.

Tratamento	00 (min)	10 (min)	20 (min)	30 (min)	40 (min)	50 (min)	60 (min)
Veículo	0,0	1,0	3,0	3,0	2,5	2,5	2,0
Clematis	0,0	2,0	3,0	2,5	3,0	2,5	2,0
Haloperidol	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Cada coluna representa a mediana dos escores comportamentais de 10 animais submetidos ao teste, avaliados a cada 10 minutos por um período de 1 hora. Escores: 0 (total imobilidade), 1 (pouca mobilidade), 2 (muita mobilidade) e 3 (comportamento de descida e subida nas laterais da gaiola).

validado de forma farmacológica, etológica e fisiológica por Pellow e File, em 1985. O aparato é feito de madeira e consiste de dois braços abertos opostos e dois fechados. Os braços fechados estão conectados por uma plataforma central e elevados a uma altura de 45 cm do nível do piso. Substâncias ansiolíticas induzem um comportamento de exploração dos braços abertos do labirinto, aumentando a frequência de entradas nesses braços, bem como o tempo em que os animais o exploram. Como mostra a Figura 3, o tratamento com o floral Agrymony, promoveu uma tendência ao aumento [(F = 13,52) p < 0,05] na frequência de entradas (painel A) nos braços abertos e aumento do tempo (embora sem significância estatística) de permanência dos animais nesses braços (painel B). Os mesmos parâmetros (painéis C e D) foram reduzidos de forma estatisticamente significativa nos braços fechados [(F = 11,52) p < 0,05; (F = 8,06) p < 0,05], sugerindo um possível efeito ansiolítico do floral Agrymony.

Trabalhos recentes vêm reportando o uso dos Florais de Bach no tratamento da ansiedade. Armstrong e Ernest (2001) avaliaram de forma randomizada e duplo cega os efeitos do Rescue (um RFB usado em situações emergenciais) em 100 indivíduos com sintomas de ansiedade. Os pacientes que usaram o remédio floral tiveram redução significativa dos sintomas apresentados.

Recentemente, Wonchenscher (2003) demonstrou que o efeito placebo não foi encontrado em vários ensaios clínicos realizados com os Florais de Bach, contrapondo as alegações feitas por Walach e sua equipe (2001) de que os RFB exibem efeito placebo. A hipótese de efeito placebo para os RFB vem sendo gradualmente descartada, uma vez que os efeitos benéficos dos mesmos também são observados em animais, tendo os RFB ampla aceitabilidade na clínica veterinária, onde este efeito não pode ocorrer (Chancellor, 2000).

Procurando excluir a possibilidade de que o tratamento com o floral pudesse estar influenciando o sistema motor dos animais e, conseqüentemente interferindo nos resultados dos modelos adotados, os mesmos camundongos tratados para a ansiedade e depressão foram submetidos ao teste em campo aberto ("Open-field"). Como mostra a Tabela 1, a performance dos animais tratados com os florais não difere dos controles, nos dois parâmetros comportamentais avaliados.

Os florais de Bach também foram testados em um modelo animal para substâncias neurolépticas. Os modelos

animais de esquizofrenia se baseiam principalmente no antagonismo do efeito dos neurolépticos sobre o sistema motor dos animais (Thongsaard, 1997; Wirshing, 2004). O modelo de estereotipia se caracteriza pela indução farmacológica da hiperatividade dopaminérgica por drogas como a apomorfina ou a anfetamina e, a posterior aplicação de substâncias com possíveis propriedades neurolépticas. No modelo, a hiperatividade dopaminérgica (hipótese da disfunção neuroquímica envolvida na gênese da esquizofrenia) foi induzida com apomorfina, um agonista não seletivo dos receptores D2. A aplicação de apomorfina induz no animal um comportamento estereotipado quantificado através da movimentação (ou não) do mesmo durante o teste. Substâncias com propriedade neurolépticas induzem um comportamento de catalepsia fazendo com que o animal permaneça no assoalho da gaiola (Naidu; Kulkarni, 2002). Como observado na Tabela 2, os animais tratados somente com o controle positivo haloperidol (neuroléptico clássico) apresentaram grau zero, não sendo observadas alterações significativas nos animais tratados com o floral Clematis, quando comparados com o controle negativo (veículo).

Embora a terapia com florais esteja sendo indicada para o tratamento das doenças neuropsiquiátricas, os estudos científicos sobre o assunto são escassos na literatura. Os poucos que existem e, que foram publicados em revistas indexadas, recebem críticas ferrenhas enfatizando um possível efeito placebo. Por outro lado, em espécies onde os florais são utilizados com êxito (os animais na clínica veterinária), o efeito placebo é descartado uma vez que os mesmos são desprovidos de elementos neurofisiológicos responsáveis pela auto-sugestão (Chancellor, 2000). Desta forma, o efeito terapêutico dos Florais ainda não foi esclarecido, mas é passível de comprovação científica. No presente estudo, através dos resultados obtidos, reconhecidamente pode-se sugerir que os efeitos centrais dos Florais de Bach podem ser detectados através de modelos farmacológicos específicos como ocorre com os fármacos terapeuticamente reconhecidos.

REFERÊNCIAS

- Almeida RN, Navarro DS, Barbosa-Filho JM 2001. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine* 8: 310-322.

- Almeida RN, Quintans-Júnior LJ, Barbosa-Filho JM, Agra MF, Araújo CC 1999. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. *Rev Bras Farm* 80: 72-76.
- Armstrong NC, Ernst E 2001. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a Bach Flower Remedy. *Complement Ther Nurs Midwifery* 7: 215-221.
- Bach E 1990. Ye suffer from yourselves. In: Howard J, Ramsell J (org.) *The original writings of Edward Bach*. Saffron Walden: The CW Daniel Company Ltd., vol.240, p.28-68.
- Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Nakajima T, Shibui K, Obermeyer WH 1997. Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev* 1: 45-46.
- Borsini F, Meli A 1989. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacol* 94: 147-161.
- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G 2002. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 461-475.
- Chancellor MP 2000. *Manual ilustrado dos Remédios Florais de Bach*. São Paulo: Pensamento.
- De-Souza MM, Bella Cruz A, Schumacher MB, Kreuger MRO, Freitas RA, Bella Cruz RC 2003. Métodos de Avaliação de Atividade Biológica de Produtos Naturais e Sintéticos. In: Bresolin TMB, Cechinel Filho V (org.) *Ciências Farmacêuticas contribuição ao desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos*. 1.ed. Itajaí: Univali, p.109-168.
- Ernst E 2002. "Flower remedies": a systematic review of the clinical evidence. *Wien Klin Wochenschr* 114: 963-966.
- Fricke U 1999. Die tops and flops der naturmedizin. *Bild der Wissenschaft* 11: 52-57.
- Imhof JT, Coelho ZM, Schmitt ML, Morato GS, Carobrez AP 1993. Influence of gender and age on performance of rats in the elevated plus maze apparatus. *Behav Brain Res* 56: 177-180.
- Jay TM, Rocher C, Hotte M, Naudon L, Gurden H, Spedding M 2004. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases. *Neurotox Res* 6: 233-244.
- Jessup SK, Malow BA, Symons KV, Barkan AL 2004. Blockade of endogenous growth hormone-releasing hormone receptors dissociates nocturnal growth hormone secretion and slow-wave sleep. *Eur J Endocrinol* 151: 561-566.
- Khong E, Sim MG, Hulse G 2004. Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician* 33: 923-926.
- Kobayashi T, Madokoro S, Wada Y, Misaki K, Nakagawa H 2002. Effect of ethanol on human sleep EEG using correlation dimension analysis. *Neuropsychobiology* 46: 104-110.
- Leary B 1999. The early work of Dr. Edward Bach. *Br Homeopath J* 88: 28-30.
- Lister RG 1987. The use of plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacol* 92: 180-185.
- Maher S 2004. Sleep in the older adult. *Nurs Older People* 16: 30-34.
- Mantle F 1997. Bach flower remedies. *Complement Ther Nurs Midwifery* 3: 142-144.
- Masi MP 2003. Bach flower therapy in the treatment of chronic major depressive disorder. *Altern Ther Health Med* 9: 108-110.
- Mazza M, Della Marca G, De Risio S, Mennuni GF, Mazza S 2004. Sleep disorders in the elderly. *Clin Ther* 155: 391-394.
- Naidu PS, Kulkarni SK 2002. Differential effects of cyclooxygenase inhibitors on haloperidol-induced catalepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 819-822.
- Norup PW 2002. Sleeping disturbances and pharmacological/nonpharmacological interventions in old people. *Ann Univ Marie Curie Sklodowska [Med]* 57: 530-534.
- Pellow S, File SE 1985. The effects of putative anxiogenic compounds (FG 7142, CGS 8216 and Ro 15-1788) on the rat corticosterone response. *Physiol Behav* 35: 587-590.
- Pellow S, File SE 1987. New adaptations in Plus - Maze laberint. *Pharmacol Biochem Be* 24: 525.
- Porsolt RO, Bertin A, Jalfre M 1977. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Interna Pharma Ther* 229: 327-336.
- Raghavendra V, Kaur G, Kulkarni SK 2000. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 473-481.
- Rodrigues AL, Rocha JB, Mello CF, Souza DO 1996. Effect of perinatal lead exposure on rat behaviour in open-field and two-way avoidance tasks. *Pharmacol Toxicol* 79: 150-156.
- Roth T, Costa e Silva JA, Chase MH 2001. Sleep and cognitive (memory) function: research and clinical perspectives. *Sleep Med* 2: 379-387.
- Sousa FCF, Gutierrez SJC, Barbosa-Filho JM, Fonteles MF, Viana GS 2004. Antianxiety and antidepressant effects of riparin III from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. *Pharmacol Biochem Be* 78: 27-33.
- Thongsaard WA 1997. Barakol, a natural anxiolytic, inhibits striatal dopamine release but not uptake in vitro. *Eur J Pharmacol* 319: 157-164.
- Treit D, Pesold C, Rotzinger S 1993. Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behav Neurosci* 107: 770-785.
- Van Haselen RA 1999. The relationship between homeopathy and the Dr Bach system of flower remedies: a critical appraisal. *Br Homeopath J* 88: 121-127.
- Walach H, Rilling C, Engelke U 2001. Efficacy of Bach-flower remedies in test anxiety: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial with partial crossover. *J Anxiety Disord* 15: 359-366.
- Wirshing DA 2004. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 65: 13-26.
- Wonchensher CP 2003. The effect of Bach-flower remedies in test anxiety. *Complement Ther Nurs Midwifery* 3: 142-144.