

ÓLEOS ESSENCIAIS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: MECANISMO NEUROQUÍMICO DE AÇÃO

Juliana Lopes Santana Vicente Portugal

(Graduada em Química pelo Centro Universitário de Paulínia-Unifacp.
ju.portugal@yahoo.com.br)

Maria do Carmo Santos Guedes

(Mestre e Doutora em Ciência de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas.
Professora do Curso de Química do Centro Universitário de Paulínia e dos cursos de
Química e Farmácia do Centro Universitário de Campo Limpo Paulista
maria.guedes@facp.com.br)

RESUMO

Os efeitos colaterais como crises de abstinência e dependência dos medicamentos tradicionalmente utilizados para tratamento no controle de ansiedade e a maior aceitação das terapias alternativas e complementares aumentaram o interesse pelo estudo dos óleos essenciais como a lavanda (OL) e a laranja doce (OLD) , como tratamento e medicamentos menos invasivos e com pouco ou nenhum efeito adverso. O objetivo da presente pesquisa é compreender o mecanismo neuroquímico de ação desses óleos sobre os neurotransmissores.

Palavras-chave: Ansiedade. Óleo essencial de lavanda, Neurotransmissores.

SUMÁRIO : 1) Introdução; 2)Óleos essenciais; 2.1)Óleos essenciais empregados em tratamento de ansiedade; 2.1.1)Constituintes do Óleo Essencial de *Lavandula officinalis*; 2.1.2) Constituintes do Óleo Essencial de *Citrus sinensis*; 3) Ansiedade 3.1) Serotonina e Sistema serotoninérgico; 3.2) Tratamento da ansiedade e depressão com óleos de lavanda e laranja doce; 4) Considerações finais; 5) Referências

1-INTRODUÇÃO

Em decorrência de fatores sociais , ambientais e psicológicos, surgem as chamadas doenças emocionais e transtornos, como a ansiedade, ligada à grande carga de estresse que leva um grande número de pessoas a não conseguir executar tarefas diárias e, até mesmo, a ter problemas de convivência em sociedade, levando à busca por formas de alívio. A desordem da ansiedade é considerada a doença mental mais comum em todo o mundo, sendo o diagnóstico psiquiátrico mais corrente em todo o globo, afligindo entre 10-30% da população (BADGUJAR; SURANA, 2010).

A Aromaterapia, prática terapêutica de plantas aromáticas, flores e árvores e seus produtos, como os óleos essenciais, usando a via olfativa, mostrou-se capaz de reduzir a depressão e afetar positivamente a frequência cardíaca (SARITAS *et al.*, 2018). Entretanto, pela complexidade bioquímica das plantas e por ser prática popular, existe uma dificuldade de comprovação científica dos resultados terapêuticos. Como resultado, tem-se práticas não padronizadas. Muitas das práticas já tem comprovação científica, através de métodos e abordagens que compreendem seus efeitos terapêuticos, como o modelo psiconeuroendocrinopsicológico, que integra os aspectos fisiológico e psicológico, com uma abordagem sistêmica dos efeitos sobre o ser humano (LYRA *et al.*, 2010).

A ação da aromaterapia sobre a diminuição da ansiedade está ancorada, mas não é totalmente elucidada, na integração dos conhecimentos da neuroanatomia, neurofisiologia, e da anatomia e fisiologia dos órgãos sensoriais, especialmente do olfato e do tato. A amígdala possui conexões neuronais tanto com o neocórtex quanto com estruturas límbicas profundas, dessa forma, é responsável pelo matiz afetivo, emocional e motivacional das situações potencialmente perigosas que expõe o ser humano às experiências ansiogênicas. Por sua vez, o sistema olfatório recebe os estímulos dos óleos essenciais ocupando sítios olfativos específicos no epitélio respiratório e desencadeia inúmeras reações químicas, que geram impulsos nervosos que se destinam às áreas corticais e subcorticais do Sistema Nervoso Central (SNC)(LYRA , 2009).

O objetivo da presente pesquisa é avaliar o mecanismo neuroquímico de ação dos óleos essenciais de lavanda e laranja empregados no tratamento da ansiedade e depressão.

2- ÓLEOS ESSENCIAIS (OEs)

Óleos essenciais são compostos orgânicos produzidos pelas plantas através do metabolismo secundário, o que corresponde a diversas rotas de síntese química.

Os terpenóides são derivados de unidades de isopreno ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}-\text{CH}_2$) ligados da extremidade superior e inferior (sistema cabeça-cauda), podem ser classificados em mono (C_{10}), sesqui (C_{15}), di (C_{20}), tetra (C_{40}) e triterpenos (C_{30}) e são biossintetizados a partir de duas rotas: a via do mevalonato e a via do 5-fosfato de 1-deoxi-D-xilulose. Nos óleos essenciais predominam os monoterpênos, dímeros de isopreno com 10 carbonos, e os sesquiterpenos com 15 carbonos (três unidades de isopreno).

2.1 Óleos Essenciais empregados em tratamentos da ansiedade

Diversos medicamentos eficazes encontram-se disponíveis para tratamento dos transtornos de ansiedade, tais como benzodiazepínicos, inibidores seletivos da receptação da serotonina, inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos, dentre outros. Entretanto, alguns desses medicamentos demoram a reduzir os sintomas da ansiedade, enquanto outros apresentam efeitos colaterais ou causam dependência. Óleos essenciais de plantas têm sido utilizados também no controle da ansiedade, apresentando uma diversidade de efeitos farmacológicos, como: analgésico, ansiolítico, anticonvulsivante, antidepressivo, antiinflamatório, antioxidante, antirreumático, cicatrizante, expectorante, imunestimulante, entre outros (POLLACK *et*

al., 2007). Em particular, o óleo essencial de lavanda tem demonstrado resultados positivos na redução da ansiedade em estudos clínicos e pré-clínicos (LINCK *et al.*, 2010).

Os OEs de laranja são também bastante utilizados em tratamentos médicos para minimizar distúrbios do sistema nervoso central, atuando como anticonvulsivante (ALMEIDA *et al.*, 2011), antidepressivo (KOMORI *et al.*, 1995) e ansiolítico (GOES *et al.*, 2012).

2.1.1 Constituintes do Óleo Essencial de *Lavandula officinalis*

As lavandas são plantas do gênero *Lavandula* pertencentes à família Lamiaceae (Labiatae). Dentre as espécies mais conhecidas de *Lavandula* estão a *L. angustifolia* (também conhecida por *L. officinalis*), *L. latifolia*, *L. stoechas*, *L. dentata*, além de formas híbridas. No Brasil, a lavanda pode ser referida como alfazema (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

Os óleos essenciais de lavanda mais comercializados são obtidos das espécies *L. angustifolia* e *L. latifolia*. A *Lavandula angustifolia* é a mais usada em produtos aromáticos e cosméticos, e a espécie mais usada em trabalhos que estudam o efeito ansiolítico da lavanda, em razão da composição dessa espécie, que apresenta alta concentração de linalol e acetato de linalil e baixa concentração de canfora (WORONUK *et al.*, 2011). Seu óleo essencial está presente tanto nas folhas, expressos através de seus tricomas (Figura 1) como na inflorescência.

O Linalol é o constituinte em maior proporção no óleo de lavanda, sendo a ele atribuído o efeito ansiolítico, seguido de acetato de linalila, terpinen-4-ol e limoneno (Figura 1) segundo análise empregando cromatografia gasosa e espectroscopia de RMN realizada por Kubeczka (2002).

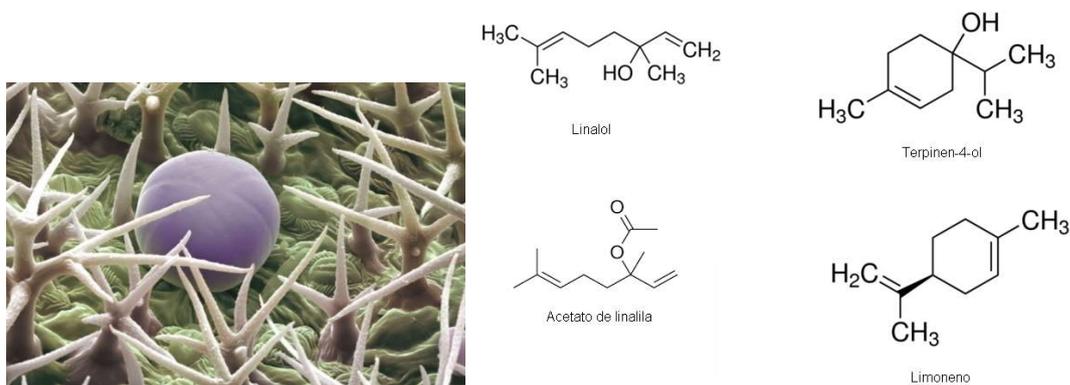


Figura 1- (a) Tricomas secretores do óleo essencial da epiderme inferior da folha de *Lavandula angustifolia* (RIVA *et al.*, 2014); (b) estruturas químicas de seus maiores constituintes

A composição do óleo de lavanda na forma de óleo e de uma nanoemulsão foi obtida por Shokri *et al.* (2017) através de análise por cromatografia gasosa. Os resultados obtidos da composição do óleo de lavanda por ambos os autores estão compilados na Tabela 1.

2.1.2 Constituintes do Óleo Essencial de Laranja Doce (*Citrus sinensis*)

O óleo de laranja doce (*C. sinensis*) apresenta como princípios ativos hidrocarbonetos, monoterpenos, sesquiterpenos e aldeídos (DUGO *et al.*, 2010), e a estes princípios ativos são atribuídos seus potenciais efeitos terapêuticos.

Martins *et al.* (2017) analisaram a composição química do OE de *Citrus sinensis* extraídos da casca de laranja analisada por cromatografia. Os constituintes estão resumidos na Tabela 2, sendo os cinco maiores constituintes o D-Limoneno, Linalol, Mirceno, α -Pirreno e Sabineno.

Tabela 1 – Composição química do óleo essencial de *Lavandula officinalis*

Componentes	Concentração Relativa (%)	
	KUBECZKA (2002)	SHOKRI <i>et al.</i> (2017)
(E)- β -ocimeno	-	-
(Z)- β -ocimeno	-	-
1-octen-3-ol	-	-
1-octenil-3-acetato	-	-
Acetato de geranila	-	-
Acetato de linalila	-	-
Acetato de nerila	-	-
Borneol	4,03	-
Butirato de hexila	-	-
Canfeno	-	-
Canfora	7,88	-
Cis-óxido de linalol	-	-
Geraniol	-	-
Lavandulol	-	-
Limoneno	-	-
Linalol	11,22	-
Mirceno	-	-
Nerol	-	-
Para-cimeno	-	-
Sabineno	-	-
Terpinen-4-ol	4,19	-
Trans-óxido de linalol	-	-
β -pirreno	5,78	-
α -pirreno	4,56	-
1,8-cineol	-	22,29
α -terpineol	-	4,85

3. Ansiedade

A ansiedade é considerada uma condição de aflição e angústia em relação a determinadas circunstâncias decorrentes de experiências desagradáveis, vivenciadas em diferentes contextos no dia a dia. Passa a ser considerada patológica quando sua manifestação ocorre em maior proporção e constância, refletindo em uma série de prejuízos à vida do paciente, levando-o a procurar tratamento (GUIMARÃES *et al.*, 2015).

O aumento da tensão muscular, os comportamentos defensivos, as emoções negativas e disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) que compreendem aumento da frequência cardíaca, força de contração e batimentos cardíacos, alterações respiratórias, hipersecreção gástrica e urgências de micção e defecação são referidos como ocorrências psicológicas desagradáveis associadas ao medo e a ansiedade (RAMIREZ *et al.*, 2006).

Tabela 2- Constituintes do OE de *Citrus sinensis*(SO).

Constituintes	Porcentagem (%)
D-limoneno	83,33
Linalol	8,91
Mirceno	3,60
α -pineno	1,08
Sabineno	1,02
n-decanal	0,62
n-octanol	0,57
Geranial	0,21
Trans- β -terpineol	0,14
Cis-D-limoneoxido (isômero geométrico)	0,18
Trans-D-limoneoxido (isômero geométrico)	0,16
α -Copaeno	0,10
Citronelal	0,08

Fonte: Adaptado de MARTINS *et al.*, 2017.

A ansiedade é um sintoma presente em vários quadros psicopatológicos, como depressão, esquizofrenia, entre outros, ou como um quadro patológico, com características relativamente bem definidas. De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-IV), os principais transtornos classificados como de ansiedade seriam: pânico, com ou sem agorafobia (medo mórbido de se achar sozinho em grandes espaços abertos ou de atravessar lugares públicos), sem história de pânico, fobia específica, fobia social, transtorno obsessivo compulsivo e os transtornos de estresse (ALMEIDA, 2006).

3.1 Sistema Nervoso Central e Neurotransmissores

No SNC situam-se sistemas neuroanatômicos e funcionais que estão associados à neurobiologia da ansiedade, como é o caso do Sistema Límbico, composto pelas glândulas amígdala, hipocampo e tálamo. O sistema límbico (unidade responsável pelas emoções e comportamentos sociais, sendo uma região constituída de neurônios, células que formam uma massa cinzenta denominada de lobo límbico) é o responsável por produzir os componentes afetivos do estímulo e ativar os sistemas endócrino e autônomo.

Estudos em animais indicaram que os estados de medo e similares à ansiedade são mediados por estruturas que incluem a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal, o *locus coeruleus* e a matéria cinzenta periaquedutal, sendo mediados por, pelo menos, três sistemas de neurotransmissores centrais – noradrenérgico, serotoninérgico e GABAérgico (GABA), sistemas estes profundamente afetados por compostos farmacológicos que apresentam ação ansiolítica (NARDI *et al.*, 2012). Além destes, evidências atuais apontam o envolvimento de outros sistemas atuando na fisiopatologia do transtorno da ansiedade, como o glutamatérgico e vias neuroendócrinas, como eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o fator de liberação de corticotrofina, que são ativados pela ansiedade antecipatória (SOUSA *et al.*, 2018).

O ácido gama- aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor com propriedades inibitórias que atua em todo sistema nervoso central (SNC), principalmente no sistema límbico, constituído pelas estruturas cerebrais pertencentes aos sistemas responsáveis pela geração e elaboração dos comportamentos emocionais: o sistema de inibição comportamental e o sistema cerebral aversivo. Uma vez que ocorra um estímulo necessário e suficiente ou um somatório de estímulos subliminares, o sistema límbico é acionado e um nível de ansiedade se estabelece. Cessada a causa, os receptores GABAérgicos são ativados pela liberação de GABA e a ansiedade se extingue.

Na ansiedade patológica a função inibitória do GABA está ausente ou extensivamente prejudicada e, mesmo cessada a causa da ansiedade, o indivíduo continua ansioso pois a liberação de GABA não é mais suficiente para interromper o ciclo vicioso (NARDI *et al.*, 2012).

3.1.1 Serotonina e Sistema serotoninérgico

A serotonina (5-Hidroxitriptamina) (5-HT) é um neurotransmissor importante na modulação da ansiedade e do medo, bem como na impulsividade e em atos suicidas e outros atos violentos. A serotonina é também importante nos processos bioquímicos do sono e do humor, sendo biossintetizada a partir da reação de hidroxilação do aminoácido triptofano catalisada pela enzima triptofano hidroxilase.

A diversidade das ações funcionais da 5-HT relaciona-se ao número de subtipos de receptores, bem como à complexidade da via de sinalização envolvida nas respostas. A esse respeito, pelo menos 15 subtipos de receptores 5-HT têm sido caracterizados, sendo subdivididos em sete famílias de receptores, de acordo com as propriedades farmacológicas, as sequências de aminoácidos, a organização dos genes e as vias de acoplamento de segundo mensageiro. O receptor 5-HT_{1A} é o receptor de maior destaque nos distúrbios de ansiedade, devido à sua alta densidade em várias áreas corticais e subcorticais, sendo considerado o principal receptor serotoninérgico inibitório (inibição da adenilato ciclase e abertura de canal de K⁺) que pode ser localizado nas terminações das inervações serotoninérgicas, pós-sinápticamente, principalmente nas regiões límbicas e corticais, mas também é encontrado pré-sinápticamente, em alta densidade, nos corpos dos neurônios serotoninérgicos, na região do núcleo medial e dorsal da rafe (DELBIN *et al.*, 2012).

3.2 Tratamento da ansiedade e depressão com óleos essenciais de lavanda e laranja doce

O óleo de lavanda tem seu papel como ansiolítico sendo um potente inibidor de canais de cálcio dependentes de voltagem (CCDVs), alvo altamente seletivo das drogas (SCHUWALD *et al.*, 2013). Uma hipótese do mecanismo de ação ansiolítica do OE de *Lavandula officinalis* sustenta que este OE, através de seus componentes, é uma potente droga ansiolítica, semelhante ao fármaco pregabalina, que reduz o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos em neurônios hiperexcitados, reduzindo desta forma a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato (CASTRO *et al.*, 2013).

Estudos para desvendar os mecanismos moleculares implicados em seus efeitos terapêuticos sugerem a modulação da transmissão gabaérgica e serotoninérgica, bem como de canais de cálcio voltagem-dependentes por *Lavandula angustifolia*. Diferentemente dos canais de cálcio de alta voltagem, os do tipo T são ativados por despolarização da membrana que permite a entrada de cálcio na membrana próxima ao potencial de repouso. Dados experimentais mostram que extrato de lavanda inibe eficientemente os canais de cálcio tipo T, preferencialmente ligando-se a canais inativados. O estudo demonstrou que os canais de cálcio do tipo T representam um novo alvo molecular para os componentes do óleo de lavanda (EL ALAOUI *et al.*, 2017). Ainda, o mecanismo parece estar relacionado não só à inibição dos canais de cálcio dependentes voltagem (VGCCs), mas também à redução da atividade de receptores 5HT_{1A} e a um aumento do tônus parassimpático.

Um mecanismo puramente psicológico foi refutado no caso dos efeitos ansiolíticos dos OEs porque mesmo ratos anósmicos (sem olfato) exibem inibição de depressão depois da inalação de óleo de lavanda (MALCOM ;TALLIAN, 2017).

A inalação de óleo de lavanda (OL) por camundongos, juntamente com o diazepam, pregabalina e outros terpenos foi empregada para investigar as propriedades farmacodinâmicas do óleo. O OL não apresentou afinidade apreciável com os transportadores de recaptção de serotonina, norepinefrina ou dopamina, bem como monoaminaoxidase-A ou receptores de ácido γ -aminobutírico, sugerindo um mecanismo diferente em comparação com as terapias ansiolíticas tradicionais. Linalol e acetato de linalila exibiram atividade inibitória sobre o influxo de íons Ca²⁺ mediado pelos canais de cálcio dependentes de voltagem (CCDVs) em sinaptossomas de rato (terminal sináptico isolado de um neurônio), bem como em neurônios hipocampal com um IC₅₀ estimado de 37 nM de linalol (SCHUWALD *et al.*, 2013).

Em contraste com a pregabalina, que exerce inibição do influxo Ca²⁺ através de interação com as subunidades $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2 de CCDVs do tipo P/Q, VGCCs, o óleo de lavanda não se vincula a estas subunidades, embora ele produza uma diminuição inespecífica do influxo Ca²⁺ dos CCDVs do tipo N, T e P/Q, sugerindo um mecanismo verdadeiramente único.

Um experimento foi conduzido, randomizado, cego, cruzado, controlado por placebo, com 17 voluntários humanos saudáveis para investigar as alterações detectáveis no cérebro, verificadas através de tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética de imagem após administração de OL a 160 mg/d, durante 8 semanas. Os investigadores focaram-se no receptor inibitório 5HT_{1A} por causa do aumento na atividade deste receptor, por este destacar-se na fisiopatologia da ansiedade em estudos anteriores de neuroimagem. Os resultados apontaram que houve redução do potencial de ligação no receptor 5HT_{1A} no hipocampo e córtex cingulado anterior no grupo OL comparado com o grupo placebo, o que tem sido também demonstrado após a administração de escitalopram ou terapia eletroconvulsiva em pacientes com ansiedade. As reduções observadas na atividade do receptor 5HT_{1A} pode ser um traço comum na eficácia ansiolítica das várias intervenções, e o OL também atua através deste mecanismo. Além dos efeitos no sistema nervoso central, o óleo de lavanda parece ter efeitos periféricos que podem ser importantes para seu mecanismo de ação (BALDINGER *et al.*, 2015).

A serotonina é outro neurotransmissor frequentemente associado com ansiedade e drogas ansiolíticas. O sistema serotoninérgico possui uma grande variedade de receptores, dentre eles, o receptor 5-HT_{1A} tem sido o mais relacionado com a modulação de comportamentos relacionados à ansiedade (AKIMOVA *et al.*, 2010). Seu importante papel na ansiedade tem sido demonstrado pela buspirona, um agonista parcial 5-HT_{1A}, que é clinicamente efetivo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Além disso, estudos pré-clínicos têm demonstrado que agonistas 5-HT_{1A} exibiram efeito tipo ansiolítico em modelos animais, enquanto que antagonistas 5-HT_{1A} bloquearam o efeito tipo ansiolítico de algumas drogas, como o canabidiol (CAMPOS e GUIMARÃES, 2008).

A inalação do óleo essencial de lavanda promove redução da síndrome serotoninérgica, estando relacionada à ativação do receptor 5-HT_{1A} pré-sináptico, o qual exerce atividade de auto receptor inibitório, visto que a participação do agonista 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT, no aumento da síndrome serotoninérgica tem sido relacionada à sua atuação nos receptores pós-sinápticos (FOX *et al.*, 2007). Outra possibilidade seria uma atividade agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A}. Logo, o efeito tipo ansiolítico do óleo essencial de lavanda pode estar relacionado à neurotransmissão serotoninérgica, provavelmente pela mediação do receptor 5-HT_{1A}. Entretanto, o efeito ansiolítico da ativação dos receptores 5-HT_{1A} poderia estar relacionado à supressão na síntese de óxido nítrico (NO) no encéfalo (DHIR e KULKARNI, 2011).

A participação da neurotransmissão nitrinérgica na regulação de comportamentos como a ansiedade (KRASS *et al.*, 2010) e a depressão tem sido relatada (SPIACCI *et al.*, 2008). Óxido nítrico (NO) tem sido relacionado com a modulação de neurotransmissores como serotonina e glutamato, tendo sido sugerido a participação da via nitrinérgica no efeito do óleo essencial de lavanda. Esse resultado é corroborado pela observação de que o linalol inibiu a formação de NO em macrófagos estimulados por lipopolissacarídeos (PEANA *et al.*, 2005). Entretanto, os resultados do estudo de Chioca (2013), que observou a modulação do efeito ansiolítico do óleo essencial de lavanda pelo receptor 5-HT_{1A} e pelo NO, sugere que a lavanda não esteja diretamente atuando sobre essas duas vias, mas que o receptor 5-HT_{1A} e o NO estejam modulando uma outra via que participe da ação do óleo essencial de lavanda.

A redução da transmissão glutamatérgica pode induzir um efeito tipo ansiolítico, e essa via de transmissão parece estar envolvida no efeito tipo ansiolítico do óleo essencial de lavanda. Nesta linha, foi demonstrado que o linalol, principal constituinte do óleo essencial de lavanda, bloqueou os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (ELISABETSKY *et al.*, 1995). Sugere-se que a inibição do receptor NMDA pode contribuir para a interação entre a serotonina e o NO no hipocampo. Ainda, sabe-se que a principal ação do receptor 5-HT_{1A} pré-sináptico é a abertura de canais de K⁺, o que leva a hiperpolarização neuronal, e que o NO afeta positivamente a atividade elétrica de neurônios pela modulação de canais iônicos (STEINERT *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação conhecido da pregabalina, usada na clínica para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, é resultante da sua ligação aos canais de Ca²⁺ voltagem dependente, inibindo a entrada de Ca²⁺, reduzindo a atividade neuronal (LOTARSKI *et al.*, 2011). Sendo assim, o efeito do óleo essencial de lavanda ainda poderia não estar diretamente relacionado ao receptor 5-HT_{1A} ou ao NO, mas ser devido a uma ação sobre o potencial elétrico da membrana neuronal.

O efeito ansiolítico da inalação do óleo essencial de laranja doce (*Citrus sinensis*) em modelos de ansiedade e a relação deste efeito com os sistemas de neurotransmissão foram avaliados empregando-se camundongos machos Swiss. Os animais foram submetidos a 15 minutos de inalação, com óleo essencial (*Citrus sinensis*), antes dos testes Esconder Esferas, Hipofagia Induzida por Neofobia, Caixa Claro-Escuro, Labirinto em Cruz Elevado, Campo Aberto e Caixa de Movimentação Espontânea. Desafios farmacológicos para testar a influência dos sistemas de neurotransmissão (noradrenérgico, gabaérgico, canabinóide, serotoninérgico e nitrinérgico) no efeito tipo ansiolítico do óleo essencial também foram testados. A compilação de todos os resultados obtidos no estudo sugere que o óleo essencial de *Citrus sinensis* (laranja doce), administrado por via inalatória, apresentou efeito tipo ansiolítico em vários modelos de ansiedade, e tal efeito, possivelmente, parece estar sendo mediado pelos sistemas de neurotransmissão nitrinérgico, serotoninérgico e canabinóide (HOCAYEN, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Medicamentos ansiolíticos causam efeitos colaterais importantes como a dependência e, em razão desse fato, tem aumentado o interesse por buscar alternativas de tratamento e medicamentos com efeitos colaterais menores e até mesmo sem o efeito da dependência que causa um dano maior que a própria ansiedade. Com a aceitação de tratamentos alternativos e complementares, o interesse pelos estudos clínicos com óleos essenciais, principalmente o óleo essencial de lavanda, tem aumentado conforme a comprovação da eficácia do efeito em tratamentos do controle da ansiedade, seja por inalação ou administrado oralmente.

Estudos evidenciaram que a inalação de óleo essencial de laranja doce e de óleo de lavanda levou à diminuição do estado de ansiedade através de testes psicológicos e fisiológicos demonstrando seu potencial em tratamentos de ansiedade. A via de transmissão GABA-A/benzodiazepínica parece não estar envolvida no mecanismo de ação do óleo essencial de lavanda. A neurotransmissão serotoninérgica, provavelmente através do receptor 5-HT_{1A}, parece participar no mecanismo neuroquímico pelo qual o óleo essencial de lavanda exerce seu efeito. O mecanismo de ação dos óleos investigados está ainda relacionado à inibição do influxo de íons Ca²⁺ dos canais de cálcio dependentes de voltagem. Os óleos de lavanda e de laranja apresentam afinidade com os transportadores de recaptção de serotonina, norepinefrina ou dopamina, bem como monoaminaoxidase-A ou receptores de um ácido γ -aminobutírico, sugerindo um mecanismo diferenciado de ação, com reduções na atividade do receptor 5HT_{1A}.

Também o mecanismo neuroquímico de ação do óleo essencial de Laranja doce é mediado pelos sistemas de neurotransmissão nitrinérgico, serotoninérgico e canabinóide.

5. REFERÊNCIAS

AKIMOVA, E.; LANZENBERGER, R.; KASPER, S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, v. 66, p. 627-635, 2009.

ALMEIDA, R. N.; AGRA, M. F.; MAIOR, F. N. S.; SOUSA, D. P. Review Essential Oils and Their Constituents: Anticonvulsant Activity. *Molecules*, v. 16, p. 2726-2742, 2011.

BADGUJAR, V. B.; SURANA, S. J. Anxiolytic effects of *Dolichandrone falcata* Seem., Bignoniaceae, stem-bark in elevated plus maze and marble burying test on mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(5): 773-780, 2010.

CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacol (Berl)*, v. 199, p. 223-230, 2008.

CASTRO, R. J. A.; LEAL, P. C.; SAKATA, R. K. Tratamento da dor em queimados. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 63, p. 149-158, 2013.

CHIOCA, L. R. Avaliação do mecanismo de ação do efeito tipo ansiolítico da inalação do óleo essencial de lavanda em camundongos. Tese (Doutorado), 2013, 93f., Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

DELBIN, M.A. a; SILVA, A. S.; ZANESCO, A. Interação entre as vias de sinalização de receptores serotoninérgicos e B-adrenérgicos em artéria femoral de ratos. *Arq Bras Cardiol*, 98(1), p.29-34, 2012.

DHIR, A.; KULKARNI, S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*, v. 30, p. 125-131, 2011.

EL ALAOUI, C.; CHEMIN, J.; FECHTALI, T.; LORY, P.; Modulation of T-type Ca^{2+} channels by Lavender and Rosemary extracts. *PLoS One*. 12(10), e0186864, 2017.

ELISABETSKY, E.; MARSCHENER, J.; SOUZA, D.O. Effects of linalool on glutaminergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res*, v. 20, n. 4, p. 461- 465, 1995.

GOES, T. C. G.; ANTUNES, F. D.; ALVES, P. B.; TEIXEIRA-SILVA, F. Effect of Sweet Orange Aroma on Experimental Anxiety in Humans. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 18, n. 8, p. 798-804, 2012.

GUIMARÃES, A. M. V. *et al.*; Transtornos de ansiedade: um estudo de prevalência sobre as fobias específicas e a importância da ajuda psicológica. *Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 3, n.1, p. 115-128, 2015.

HOCAYEN, P.A.S. ; Avaliação do mecanismo de ação tipo ansiolítica do óleo essencial de citrus sinensis (laranja doce) em modelos animais. Tese (Doutorado) , 2017, 93f. , Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

KOMORI, T.; FUJIWARA, R.; TANIDA, M.; NOMURA, J. ; Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 5, p. 477-480, 1995.

KUBECZKA, K.H. ; Essential oils analysis by capillary gas chromatography and carbon-13 NMR spectroscopy. West Sussex: John Wiley & Sons, 2002. 461 p.

KRASS, M.; RÜNKORG, K.; WEGENER, G.; VOLKE, V. ; Nitric oxide is involved in the regulation of marble-burying behavior. *Neuroscience Letter*, v. 480, p. 55-58, 2010.

LINCK, V.M.; DA SILVA, A.L.; FIGUEIRÓ, M. *et al.*; . Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine*, v. 16, p. 303-307, 2009.

LINCK, V.M.; DA SILVA, A.L.; FIGUEIRÓ, M. *et al.*; Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, v. 17, p. 679-683, 2010.

LOTARSKI, S.M.; DONEVAN, S.; EL-KATTAN, A. *et al.*; J. Anxiolytic-like activity of pregabalin in the Vogel conflict test in $\alpha 2\delta$ -1 (R217A) and $\alpha 2\delta$ -2 (R279A) mouse mutants. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 338, n. 2, p. 615-621, 2011.

LYRA, Cassandra Santantonio. A aromaterapia científica na visão psiconeuroendocrinoimunologia. Um panorama atual da aromaterapia clínica e científica no mundo e na psiconeuroendocrinoimunologia. 2009, 175f., Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, SãoPaulo, SP.

LYRA, C. ; NAKAI, L. S.; MARQUES, A. P. ; Eficácia da aromaterapia na redução de níveis de estresse e ansiedade em alunos de graduação da área da saúde: estudo preliminar. *Fisioterapia e Pesquisa*, São Paulo, v.17, n.1, p.13-7, 2010.

MALCOLM, B.J.; TALLIAN, K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time? *Ment Health Clin.* V.7(4), p.147-155, 2018.

MARTINS , G. S. O.; ZAGO, H. B. ; COSTA, A. V. *et al.* ; Chemical composition and toxicity of citrus essential oils on **dysmicoccus brevipes** (hemiptera: Pseudococcidae). *Rev. Caatinga*, Mossoró, v. 30, n. 3, p. 811 – 817, 2017.

NARDI, A. E.; FONTENELLE, L. F.; CRIPPA, J. A. S. Novas tendências em transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(1), p. 5-6, 2012.

PEANA, A.T.; MARZOCCO, S.; POPOLO, A.; PINTO, A. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound, *Life Sci.* v. 78, p. 719-723, 2006.

POLLACK, M. H. *et al.* Novel treatment approaches for refractory anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, New York, v. 25, p. 467-76, 2008.

RAMIREZ, A.; TREJO, R.; NAVARRETE, A. *et al.*; Palmitone isolated from *Annona diversifolia* induces an anxiolytic-like effect in mice. *Planta Médica*, v. 8, p. 703-707, 2006.

SARITAŞ, S. ; KAVAK, F.; SAVAS, B. ; The effect of lavender oil on anxiety levels of patients before laparoscopic cholecystectomy, *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 32, p. 51-54, 2018.

SILENIEKS, L. B.; KOCH, E.; HIGGINS, G. A. ; Silexan, an essential oil from flowers of *lavandulaangustifolia*, is not recognized as benzodiazepine-like in rats trained to discriminate a diazepam cue. *Phytomedicine*, v. 20, p. 172-177, 2013.

SPIACCI, J.R. A.; KANAMARU, F.; GUIMARÃES, F.S.; OLIVEIRA, R.M. Nitric oxidemediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 88, p. 247-255, 2008.

SOUSA, R. F. ; VEIRA, Y. R. ; CALOU, I. B. F. ; Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. *Revinter*, v. 11, n. 01, p. 33-54, fev. 2018.

STEINERT, J. R.; ROBINSON, S. W.; TONG, H. *et al.* ; Nitric Oxide Is an Activity-Dependent Regulator of Target Neuron Intrinsic Excitability. *Neuron.* , v.71, p.291–305, 2011.

TAKAHASHI, M.; SATOU, T.; OHASHI, M. *et al.* ; Interspecies comparison of chemical composition and anxiolytic-like effects of lavender oils upon inhalation. *Nat Prod Commun*, v. 6, n. 11, p. 1769-1774, 2011.

WORONUK, G.; DEMISSIE, Z.; RHEAULT, M.; MAHMOUD, S. Biosynthesis and Therapeutic Properties of *Lavandula* Essential Oil Constituents. *Planta Medica*, v. 77, p. 7-15, 2011.