



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Éverton Renan Quaresma dos Santos

**ÓLEOS ESSENCIAIS RICOS EM LINALOL (*Aniba  
rosaeodora*, *A. parviflora* e *Aeollanthus suaveolens*) NA  
AMAZÔNIA E SEUS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS  
EM ROEDORES**

BELÉM – PARÁ

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ÓLEOS ESSENCIAIS RICOS EM LINALOL (*Aniba  
rosaeodora*, *A. parviflora* e *Aeollanthus suaveolens*) NA  
AMAZÔNIA E SEUS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS  
EM ROEDORES**

**Autor: Éverton Renan Quaresma dos Santos**

**Orientador: Prof. Dr. José Guilherme S. Maia**

**Coorientadora: Profa. Dra. Cristiane do Socorro Ferraz Maia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM – PARÁ

2017

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde / UFPA**

---

Santos, Éverton Renan Quaresma dos.

Óleos essenciais ricos em Linalol (*Aniba rosaeodora*, *A. parviflora* e *Aeollanthus suaveolens*) na Amazônia e seus efeitos neurocomportamentais em roedores / Éverton Renan Quaresma dos Santos ; orientador, José Guilherme S. Maia, coorientadora, Cristiane do Socorro Ferraz Maia. – Belém, 2017.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2017.

1. Saúde mental. 2. Manifestações Neurocomportamentais. 3. Antidepressivos. 4. Essências e óleos essenciais. 5. Ratos Wistar. I. Título.

CDD: 22. ed. : 616.891

---

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Éverton Renan Quaresma dos Santos

**Óleos essenciais ricos em linalol (*Aniba rosaeodora*, *A. parviflora* e *Aeollanthus suaveolens*) na Amazônia e seus efeitos neurocomportamentais em roedores**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Edinaldo e Sandra, por todo apoio, incentivo e por sempre estarem ao meu lado nos momentos difíceis. Sem dúvida, este amor incondicional foi o que me manteve sempre firme.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pois ele foi testemunha de todo o esforço e momentos de dificuldade, e me ajudou a levantar e continuar caminhando.

Aos meus pais, Edinaldo e Sandra, que me ensinaram a ser uma pessoa de bem e sempre persistir nos meus objetivos. Obrigado por toda paciência e confiança.

Ao meu irmão, tia e primo, Everson, Simone e Marlon, respectivamente, por sempre torcerem para que tudo saia como o esperado.

À minha namorada, Bianca, a qual estive comigo em todos os momentos deste percurso. É a pessoa mais especial que eu já encontrei na vida.

Ao prof. Dr. José Guilherme Maia, por ter aceitado me orientar e ter confiado este projeto a mim. Está sendo um prazer ser contemplado com toda a sua sabedoria, experiência e humildade. Sinto-me honrado em ser orientado de um pesquisador tão renomado no mundo todo.

À profa. Dra. Cristiane Maia, que me estendeu a mão desde o primeiro momento desta jornada, e aceitou ser a minha coorientadora. Agradeço por todos os ensinamentos, conselhos e críticas, pois eles foram fundamentais ao meu crescimento, tanto profissional quanto pessoal. Com certeza, é um dos exemplos que quero seguir na vida acadêmica.

Aos meus mestres de laboratório, que se tornaram amigos pessoais, Bruno e Ademar. Muito obrigado por tudo o que me ensinaram, por todo apoio que me deram e por esses dois anos de convívio. Vocês são pessoas fantásticas, nas quais eu me inspiro. Tenham certeza, sempre que precisarem, podem contar comigo.

Aos demais amigos feitos no convívio do LAFICO: Brunno, Diandra, Ivaldo, Klaylton e Sabrina. Sempre muito solícitos, foram importantíssimos para a perfeita realização dos testes comportamentais, assim como o auxílio para a análise dos dados. Obrigado.

Aos estagiários e IC's, que contribuíram efetivamente nos dias de testes, bem como no auxílio dos cuidados com os animais no biotério. Muito obrigado a todos.

A CAPES pelo auxílio financeiro, tanto para o projeto quanto para o pessoal.

## EPÍGRAFE

Feliz aquele que encontra a liberdade em meio ao labirinto de neurônios interligados por neurotransmissores em desequilíbrio.

Éverton Renan

## RESUMO

QUARESMA-SANTOS, E.R. **Óleos essenciais ricos em linalol (*Aniba rosaeodora*, *A. parviflora* e *Aeollanthus suaveolens*) na Amazônia e seus efeitos neurocomportamentais em roedores.** 2017, 76 f, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará.

Os óleos essenciais da Amazônia ricos em linalol, *Aniba rosaeodora* Ducke (pau-rosa), *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez (macacaporanga) e *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng (catinga-de-mulata) são capazes de interagir com o sistema nervoso central (SNC). O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos neurocomportamentais destes óleos em roedores. Os óleos foram extraídos e analisados quanto à composição química, onde linalol foi o constituinte principal (pau-rosa, 88,6%; macacaporanga, 45%; catinga-de-mulata, 49,3%). Linalol é um monoterpene oxigenado comumente encontrado em vários óleos essenciais usados em perfumes e fragrâncias. Ratos Wistar machos receberam por via intraperitoneal os óleos de pau-rosa (doses de 3,5 e 35 mg/kg), macacaporanga (doses de 8,5 e 85 mg/kg), catinga-de-mulata (doses de 7,5 e 75 mg/kg) e o padrão de linalol (30 mg/kg). Os óleos e o linalol foram administrados 30 minutos antes dos testes. Em seguida, os animais foram avaliados nos testes do campo aberto, labirinto em cruz elevado, splash, nado forçado e esquiva inibitória. Os resultados mostraram que os óleos de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata (na maior dose administrada), bem como o padrão linalol, apresentam atividade do tipo antidepressiva. No teste splash, houve redução significativa da latência para iniciar o comportamento de autolimpeza e aumento do tempo de autolimpeza, com exceção para o óleo de macacaporanga, neste último parâmetro. No teste do nado forçado, houve redução significativa do tempo de imobilidade dos animais. Os óleos essenciais testados apresentaram atividade antidepressiva devido à presença do linalol, sem interferir na locomoção espontânea e formação de memória.

Palavras-chave: Saúde mental; transtornos neuropsiquiátricos; atividade antidepressiva; óleos essenciais da Amazônia; linalol; testes neurocomportamentais.

## ABSTRACT

QUARESMA-SANTOS, E.R. **Essential oils rich in linalool (*Aniba rosaeodora*, *A. parviflora* and *Aeollanthus suaveolens*) In the Amazon and its neurobehavioral effects in rodents**. 2017, 76 f, Master Degree Dissertation, Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará.

Essential oils from the Amazon, rich in linalool (*Aniba rosaeodora* Ducke, rosewood; *A. parviflora* (Meisn.) Mez, macacaporanga; and *Aeollanthus suaveolens* Mart. Ex Spreng, catinga-de-mulata), are capable of interacting with the central nervous system (CNS). The objective of this work was to evaluate the neurobehavioral effects of these oils in rodents. The oils were extracted and analyzed for their chemical composition, where the main constituent was linalool (rosewood, 88.6%; macacaporanga, 45%; and catinga-de-mulata, 49.3%). Linalool is an oxygenated monoterpene commonly found in various essential oils used in perfumes and fragrances. The Male Wistar rats received by intraperitoneal the oils of rosewood (doses of 3.5 and 35 mg/kg), macacaporanga (doses of 8.5 and 85 mg/kg), catinga-de-mulata (doses of 7, 5 and 75 mg/kg) and the linalool standard (30 mg/kg). The oils and linalool were administered 30 minutes prior to testing. Afterwards, the animals were evaluated in the open field tests, high cross labyrinth, splash, forced swimming and inhibitory avoidance. The results showed that rosewood, macacaporanga, and catinga-de-mulata oils (at the highest dose administered), as well as the standard linalool, have antidepressant-type activity. In the splash test, there was a significant reduction in latency to initiate self-cleaning behavior and the increase self-cleaning time, except for macacaporanga oil, in this last parameter. In the forced swim test, there was a significant reduction in the immobility time of the animals. The oils tested showed antidepressant activity due to the presence of linalool, without interfering with spontaneous locomotion and memory formation.

Keywords: Mental health; neuropsychiatric disorders; antidepressant activity; Amazon essential oils; linalool; neurobehavioral tests.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: <i>Aniba rosaeodora</i> Ducke (pau-rosa) .....	22
Figura 2: <i>Aniba parviflora</i> (Meisn.) Mez (macacaporanga).....	24
Figura 3: <i>Aeollanthus suaveolens</i> Mart. ex Spreng (catinga-de-mulata) .....	26
Figura 4: Linalol.....	27
Figura 5: Aparato do campo aberto.....	35
Figura 6: Aparato do labirinto em cruz elevado .....	36
Figura 7: Teste <i>splash</i> .....	37
Figura 8: Teste do nado forçado .....	38
Figura 9: Aparato da esquina inibitória.....	39
Figura 10: Desenho experimental dos testes comportamentais.....	40
Figura 11: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a locomoção espontânea, parâmetro de quadrantes totais cruzados, no teste do campo aberto.....	44
Figura 12: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do campo aberto, parâmetro quadrantes centrais cruzados .....	45
Figura 13: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do labirinto em cruz elevado, parâmetro percentual de entradas nos braços abertos.....	46
Figura 14: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do labirinto em cruz elevado, parâmetro percentual do tempo nos braços abertos ..	47
Figura 15: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a atividade locomotora, parâmetro de número de entradas nos braços fechados, no teste do labirinto em cruz elevado .....	48
Figura 16: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste <i>splash</i> , parâmetro latência para autolimpeza.....	49
Figura 17: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste <i>splash</i> , parâmetro tempo de lambida/autolimpeza .....	50
Figura 18: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste do nado forçado, parâmetro tempo de imobilidade .....	51

Figura 19: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste do nado forçado, parâmetro número de escaladas.....	51
Figura 20: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste da esquiva inibitória, parâmetro tempo de latência para a descida (LB2).....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Componentes dos óleos essenciais de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata.....	42
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT1A	Subtipo do receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina)
DL <sub>50</sub>	Dose letal 50%
DZP	Diazepam
e.p.m	Erro padrão médio
FXT	Fluoxetina
FDA	Food and Drug Administration
GABA <sub>A</sub>	Receptor do ácido gama-aminobutírico
i.p.	Intraperitoneal
IR	Índice de retenção
LB1	Linha de base 1
LB2	Linha de base 2
LCE	Labirinto em cruz elevado
NEBA	Número de entradas nos braços abertos
NEBF	Número de entradas nos braços fechados
NMDA	N-metil D-Aspartato
OEPR	Óleo essencial de pau-rosa
OEMP	Óleo essencial de macacaporanga
OECM	Óleo essencial de catinga-de-mulata
PTZ	Pentilenotetrazol
SNC	Sistema nervoso central
Sol.	Solução
TBA	Tempo de permanência dos animais nos braços abertos
TCA	Teste do campo aberto
TNF	Teste do nado forçado
Vol.	Volume

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
	<b>1.1 Saúde mental</b> .....	14
	1.1.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE .....	15
	1.1.2 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS .....	16
	1.1.3 TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS .....	17
	<b>1.2 Produtos naturais</b> .....	19
	1.2.1 ÓLEOS ESSENCIAIS .....	20
	<b>1.3 Óleos essenciais na Amazônia ricos em linalol</b> .....	21
	1.3.1 PAU-ROSA .....	21
	1.3.2 MACACAPORANGA.....	24
	1.3.3 CATINGA-DE-MULATA .....	25
	1.3.4 LINALOL .....	27
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	30
	2.1 Objetivo geral .....	30
	2.2 Objetivos específicos .....	30
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	31
	3.1 Material vegetal .....	31
	3.2 Extração dos óleos essenciais .....	31
	3.3 Análise e identificação dos componentes .....	31
	3.4 Animais de experimentação .....	32
	3.5 Tratamento farmacológico .....	33
	3.6 Ensaio comportamentais.....	34
	3.6.1 TESTE DO CAMPO ABERTO .....	34
	3.6.2 TESTE DO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO .....	35
	3.6.3 TESTE <i>SPLASH</i> .....	37

3.6.4	TESTE DO NADO FORÇADO.....	38
3.6.5	TESTE DA ESQUIVA INIBITÓRIA.....	39
3.7	<b>Análise estatística.....</b>	<b>40</b>
4	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
4.1	<b>Análise e características dos óleos essenciais.....</b>	<b>42</b>
4.2	<b>Atividade locomotora espontânea.....</b>	<b>44</b>
4.3	<b>Emocionalidade.....</b>	<b>45</b>
4.4	<b>Comportamento tipo anedonia e tipo depressivo.....</b>	<b>48</b>
4.5	<b>Avaliação da memória de curta duração.....</b>	<b>52</b>
5	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
5.1	<b>Análise e características dos óleos essenciais.....</b>	<b>53</b>
5.2	<b>Atividade locomotora espontânea.....</b>	<b>53</b>
5.3	<b>Emocionalidade.....</b>	<b>54</b>
5.4	<b>Comportamento tipo anedonia e tipo depressivo.....</b>	<b>56</b>
5.5	<b>Avaliação da memória de curta duração.....</b>	<b>58</b>
6	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>61</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXO A – Parecer do CEPAE.....</b>	<b>76</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Saúde mental

Os transtornos mentais e neurológicos são prevalentes em todo o mundo e são os principais causadores de incapacidade, morbidade e mortalidade prematura. Eles compreendem condições que impactam negativamente no humor, comportamento, função cerebral e cognição, interferindo na capacidade de aprendizado das crianças e da funcionalidade dos adultos em suas famílias, trabalhos e sociedade (WHO, 2016). Doenças como depressão, esquizofrenia, transtorno do pânico, dependência de drogas e insônia são exemplos de transtornos mentais, enquanto que demência, epilepsia e esclerose múltipla exemplificam transtornos neurológicos. Ambos são também referidos como transtornos neuropsiquiátricos (COLLINS et al. 2011).

O foco insuficiente nos cuidados básicos à saúde mental, ausência de financiamento em programas de prevenção e o estigma associado com essas doenças são alguns dos fatores responsáveis pelo aumento no número desses transtornos. Estimativas mostram que, em duas décadas, essas doenças serão as maiores causadoras de incapacidade (CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION, 2011). O envelhecimento populacional, uma tendência demográfica global que irá se intensificar durante o século XXI, é mais um fator importante para o aumento da carga total das doenças neuropsiquiátricas (UNITED NATIONS, 2015).

Apesar de todo o impacto negativo, ainda existe uma grande lacuna entre a carga total dessas doenças e os recursos disponíveis dos sistemas de saúde. Cerca de 45% da população mundial vive em países onde há menos de um psiquiatra para cada cem mil pessoas. Este dado é apenas um dentre vários necessários para o acesso de milhões de pessoas aos serviços de saúde. Nos países em desenvolvimento, a maioria das pessoas com depressão, demência, esquizofrenia, transtornos de ansiedade, dependência de substâncias, não recebem tratamento, ainda que tradicional, como a utilização de produtos naturais (WHO, 2016; UNITED NATIONS, 2015).

Apesar disso, nos últimos 50 anos a inovação farmacêutica vem contribuindo para a transformação dos transtornos neuropsiquiátricos, de doenças estigmatizadas em condições tratáveis e curáveis, de pacientes que conseguem o acesso. Mesmo

com este avanço, estima-se que 700 milhões de casos de transtornos mentais e neurológicos sejam relatados anualmente, aproximadamente 13% das doenças globais. Além disso, 150 milhões de pessoas vivem com depressão, 25 milhões com esquizofrenia, 38 milhões com epilepsia e 90 milhões vivem com transtorno no abuso de alguma substância (WHO, 2011).

Os transtornos mentais são responsáveis por cerca de um milhão de suicídios. Projeta-se que até 2030, o transtorno depressivo maior será o líder desse grupo de doenças em todo o mundo (WHO, 2011). A doença de Alzheimer, integrante do grupo de transtornos neurológicos, e que ainda não possui cura, afeta 36 milhões de pessoas e tem como previsão aumentar para 115 milhões até 2050 (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2011). Para os transtornos de ansiedade, os estudos epidemiológicos sugerem que cerca de 25% da população sofrerá de ansiedade em algum momento de suas vidas por um período de aproximadamente doze meses (KESSLER et al. 2005; BAXTER et al. 2014).

### 1.1.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são os distúrbios de saúde mental mais comuns ao redor do mundo, com uma prevalência na vida da população mundial de até 29%. É a sexta colocada no ranking das doenças que causam incapacidade, sem apresentar alterações neste parâmetro desde 1990. Afetam negativamente o funcionamento psicossocial, a saúde física e mental, as relações sociais e familiares e a qualidade de vida das pessoas (BAXTER et al. 2014; KESSLER et al. 2005; GUSTAVSSON et al. 2011; WHO, 2000).

Os transtornos de ansiedade são diferentes entre si, nos tipos de objetos ou de situações que induzem medo, ansiedade ou comportamento de evitação e na ideia cognitiva associada. Eles são classificados em transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno do pânico, especificador de ataques de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por medicação/substância, transtorno de ansiedade devido a uma condição médica, outro transtorno de ansiedade especificado e transtorno de ansiedade não especificado. Dessa maneira, podem ser classificados quanto ao tipo de situação que é temida ou evitada e ao conteúdo dos pensamentos associados (BARLOW,

2002; KESSLER et al. 2007; KHAN, et al. 2002; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Esses transtornos, quando não tratados, seguem um curso crônico, criando imenso sofrimento pessoal, despesa pública considerável, perda no tempo de trabalho e mortalidade (RICCARDI; KORTE; SCHMIDT, 2016). E apesar da grande prevalência, os transtornos de ansiedade são frequentemente subdiagnosticados e subtratados nos ambientes de atenção primária e psiquiátrica, pois são, geralmente, acompanhados de outras condições que mascaram os sintomas de ansiedade (BROWN et al. 2001).

Quando os sintomas se iniciam precocemente, durante a infância ou adolescência, os mesmos são agravados e aumentam as chances do desenvolvimento de outros distúrbios. Assim, são considerados os fatores de risco mais conhecidos, e também precursores da depressão (BARLOW, 2002; KESSLER et al. 2007; MEIER et al. 2015).

### 1.1.2 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Os transtornos depressivos estão entre os transtornos neuropsiquiátricos mais prevalentes e são a segunda maior causa de incapacidade em todo o mundo, especialmente em países de renda média e alta (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY COLLABORATORS, 2015; KESSLER et al. 2005). Estes transtornos incluem o transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distimia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por medicação/substância, transtorno depressivo devido a uma condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O humor triste, vazio ou irritável é a característica comum a todos esses transtornos, os quais ainda podem ser acompanhados de alterações somáticas e cognitivas, afetando a capacidade funcional dos acometidos. A diferença básica entre eles é o tempo de duração e a etiologia presumida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A cura pode ser definida com a ausência de sinais e sintomas significativos por quatro meses ou mais, e é alcançada por aproximadamente 70% das pessoas com algum tipo de transtorno depressivo em

uma amostra da população (AGOSTI, 2014; RHEBERGEN et al. 2011). A taxa de recorrência ocorre de acordo com o ambiente estudado. Em atendimento de saúde mental, até 85% dos pacientes apresentam episódios recorrentes em um período de quinze anos, enquanto que 35% ocorrem na população em geral (HARDEVELD et al., 2010).

O transtorno depressivo maior é a condição clássica no grupo dos transtornos depressivos. Ele é definido por sentimentos persistentes de tristeza e diminuição da resposta a estímulos prazerosos, afetando a maneira de pensar, de sentir e do comportamento, como um todo, das pessoas. Também pode ocorrer acompanhado de sintomas somáticos, como insônia, falta de apetite e perda ou ganho de peso. Caracteriza-se por episódios discretos que perduram por aproximadamente duas semanas, envolvendo alterações claras no afeto, cognição, funções neurovegetativas e remissões entre episódios (BELMAKER e AGAM, 2008; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A terapia farmacológica antidepressiva, a psicoterapia ou a combinação de ambas são os tratamentos mais utilizados e ambos demonstraram ser eficazes no combate a depressão (LEICHSENDRING et al. 2016). Entretanto, mais da metade dos pacientes não conseguem remissão no início do tratamento com antidepressivo (MRAZEK et al. 2014), e deste grupo, 30 a 50% não responde ao tratamento com antidepressivos (MCINTYRE et al. 2014). A disfunção cognitiva é relatada como sintoma central da depressão. Ela tem se mostrado associada à piora nos resultados funcionais e ao aumento das taxas de recidiva em pacientes com depressão (CONRADI et al. 2011; JAEGER et al. 2006; GODARD et al. 2012).

### 1.1.3 TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS

Os transtornos neurocognitivos são síndromes que afetam a memória, o pensamento e o comportamento, incapacitando o indivíduo de entender, aprender, lembrar, lidar com problemas e realizar tarefas cotidianas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; BELLO, 2009). Os transtornos iniciam com o delirium, seguido pelas síndromes de transtorno neurocognitivo maior, transtorno neurocognitivo leve e seus subtipos etiológicos. Estes subtipos são decorrentes da doença de Alzheimer, transtorno neurocognitivo vascular, corpos de Lewy, doença de Parkinson, devido ao transtorno neurocognitivo frontotemporal, lesão cerebral

traumática, infecção por HIV, induzido por medicação/substância, doença de Huntington, doenças por prion, por outra condição médica, múltiplas etiologias e também, não especificada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O termo “demência” é habitual para transtornos como as demências degenerativas, que, geralmente, afetam os mais idosos, enquanto o termo “transtorno neurocognitivo” é amplamente utilizado e preferido para as condições que acometem os mais jovens, como a lesão cerebral traumática ou a infecção por HIV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A demência provoca a perda da função cognitiva, de forma suficiente, a impedir a independência do indivíduo, afetando também os familiares, cuidadores e a sociedade como um todo. O avançar da idade é o maior fator de risco, e o envelhecimento populacional prevê o aumento do impacto mundial da demência (PRINCE et al. 2013). Estima-se que 46,8 milhões de pessoas sejam acometidos por demência em todo o mundo, e a expectativa é de aumento para 74,7 milhões até 2030 e 131,5 milhões em 2050 (ALZHEIMER’S DISEASE INTERNATIONAL, 2015).

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de provocar demência. Ela se caracteriza pela acumulação patológica de placas neuríticas de beta-amiloide (A) seguidas de profunda perda de memória e degeneração neuronal irreparável, originando deficiências neurológicas (SERRANO-POZO et al. 2011; PARIHAR e HEMNANI, 2004; GAUTHIER et al. 2005). A perda de memória de curta e longa duração representa o principal comprometimento cognitivo da doença de Alzheimer, enquanto que a diminuição da capacidade física e alterações comportamentais representam indicadores não cognitivos (GAUTHIER et al. 2005).

Nenhum dos medicamentos disponíveis no mercado, atualmente, para a doença retardam ou curam o dano e a destruição de neurônios que a tornam fatal. Os seis medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, para o tratamento da doença, apenas atenuam temporariamente os sintomas pelo aumento da liberação de neurotransmissores. Além disso, a eficácia dos medicamentos varia de pessoa para pessoa e possui um tempo limitado (ALZHEIMER’S ASSOCIATION, 2017).

Com todo o quadro de prevalência, expectativa de aumento e impacto sobre a morbidade e mortalidade dos acometidos, dos transtornos mentais e neurológicos, é fundamental a pesquisa e descoberta de novos compostos capazes de interagir com o SNC. Assim, os produtos naturais se tornam fonte promissora para a pesquisa e

desenvolvimento de novos medicamentos que possam tratar e curar as doenças neuropsiquiátricas.

## 1.2 Produtos naturais

Os produtos naturais são usados há milênios para prevenção de doenças e cuidados com a saúde. A história das civilizações oriental e ocidental é repleta de registros da utilização de produtos naturais. As civilizações antigas, chinesa, norte africanas e indiana revelaram evidências para o uso de produtos de origem natural na ocorrência de vários tipos de doenças (NEWMAN e CRAGG, 2007). A utilização de plantas medicinais com potenciais ações psicoativas, por exemplo, possui relatos milenares, entre os quais, efeitos sobre a consciência, as emoções e a cognição. (O'KONOR e ROTH, 2005; QUINTANS-JÚNIOR et al. 2008).

A diversidade de espécies de plantas, animais, microrganismos e organismos marinhos resultam em uma enorme gama de metabólitos secundários, que desempenham papel fundamental no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (GUO, 2017; ALBUQUERQUE e HANAZAKI, 2006). E as substâncias químicas provenientes dessa diversidade, também têm sido usadas para tratar doenças desde o início da medicina (LI JI et al. 2016). Além disso, a investigação de produtos naturais que atuam sobre o sistema nervoso auxilia a compreensão das bases neuroquímicas de muitas doenças (SOUSA et al. 2008).

Outro aspecto importante para o interesse por produtos naturais é o aumento da utilização de terapias alternativas e do seu uso terapêutico, especialmente dos derivados de plantas. Isso se deve, principalmente, a fatores negativos relacionados aos fármacos sintéticos. A ocorrência de reações adversas e terapia ineficaz, o uso incorreto ou abuso de medicamentos e um elevado percentual da população mundial que não tem acesso ao tratamento farmacológico convencional, são exemplos que provocam essa tendência (RATES, 2001).

A dificuldade do acesso da população à saúde primária, também gera a busca pela utilização de produtos de origem natural. Cerca de 80% da população mundial, principalmente de países em desenvolvimento, depende da medicina tradicional para suas necessidades básicas de saúde. E aproximadamente 85% destes fazem uso de plantas, suas preparações e seus constituintes (WHO, 2011).

As plantas medicinais são as principais fontes de componentes que podem ser usados na síntese e desenvolvimento de medicamentos, além de agroquímicos, cosméticos e alimentos (SINGH, 2015; CRAGG e NEWMAN, 2013). Dessa forma, produtos naturais derivados de plantas medicinais, como os óleos essenciais, se tornam alvos de pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos. Por sua lipofilicidade, os constituintes dos óleos essenciais atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, sendo capazes de interagir com o SNC através de várias vias, sendo a inalação (BAGETTA et al. 2010), a administração intraperitoneal e oral as mais comuns (ORAFIDIYA et al. 2004).

### 1.2.1 ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais são definidos como uma mistura complexa de compostos, formados no citoplasma da célula vegetal e, geralmente, estão presentes na forma de gotículas entre elas. São voláteis e aromáticos, compostos por misturas de substâncias odoríferas ou mistura de substâncias odoríferas e inodoras (SONWA, 2000). São obtidos de diferentes partes do material vegetal, como flores, raízes, cascas, folhas, sementes, caule, frutos, e em certas espécies, de toda a planta (HYLDGAARD et al. 2012). São extraídos, principalmente, através de técnicas de arraste a vapor, e por prensagem do pericarpo de frutos cítricos (SILVA-SANTOS et al. 2006).

Por séculos, eles têm sido utilizados na medicina tradicional, perfumaria, indústria de cosméticos e adicionados aos alimentos como temperos e ervas. A sua aplicação inicial era na medicina tradicional, porém no século XIX, houve aumento da sua utilização como ingredientes de aroma e sabor. Posteriormente, este veio a se tornar seu principal emprego. No entanto, a alta variabilidade de compostos químicos presentes em plantas aromáticas é um problema potencialmente grave para a indústria de perfumes. Por isso, pesquisas foram enfatizadas sobre os fatores que acarretam a essa variabilidade, que não sejam os estritamente genéticos, como raças distintas da mesma espécie, clima, precipitação ou fatores de origem geográfica da espécie (EVANS, 2009; PREEDY, 2015).

Os óleos essenciais são constituídos principalmente de mono e sesquiterpenos e de fenilpropanóides, metabólitos secundários que lhes conferem as características organolépticas (SILVA-SANTOS et al. 2006). Os seus

componentes majoritários podem ser derivados de hidrocarbonetos ou compostos oxigenados. Em um número menor de espécie, os mesmos podem ser derivados de compostos alifáticos ou acíclicos e em alguns casos, podem ter estruturas aromáticas (PREEDY, 2015). Espécies da Amazônia, produtoras de óleos essenciais, são utilizadas na medicina tradicional, entre outras propriedades, por seus efeitos sedativo, anticonvulsivante e antidepressivo. Dentre elas estão a *Aniba rosaeodora* Ducke (pau-rosa), a *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez (macacaporanga) e a *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng (catinga-de-mulata) (ELISABETSKY et al. 1995; ELISABETSKY et al. 1999; PRICE e PRICE, 1999; LAWLESS, 2002).

### **1.3 Óleos essenciais na Amazônia ricos em linalol**

#### **1.3.1 PAU-ROSA**

O gênero *Aniba* é constituído por 41 espécies neotropicais pertencentes à família Lauraceae e ocorrem na América central e América do Sul. Destas, 27 espécies estão distribuídas em território brasileiro (MABBERLEY, 1990). As espécies do gênero *Aniba* destacam-se pelo alto valor econômico que possuem, devido ao óleo essencial, encontrado em grande quantidade, principalmente no lenho (MARQUES, 2001). Após séculos de exploração desordenada na região amazônica e o grande interesse comercial que o gênero desperta, várias espécies do gênero estão em extinção ou próximas dela, como a *Aniba rosaeodora* Ducke (figura 1) (ALCÂNTARA et al. 2010).



Figura 1: *Aniba rosaeodora* Ducke (pau-rosa)  
 FONTE: Preedy (2015).

A espécie possui os nomes vernáculos: pau-rosa, pau-rosa-itaúba, pau-rosamulatinho, pau-rosa-imbaúba (Brasil); bois de rose femelle (Guiana Francesa e França); cara-cara (Guiana); enclit rosenhout (Suriname) e rosewood (Estados Unidos e Inglaterra). Ela é também, frequentemente, denominada como o verdadeiro pau-rosa, na região amazônica (SUDAM, 1972; OHASHI e ROSA, 1977; SAMPAIO et al. 2003).

O pau-rosa é uma árvore perene que ocorre predominantemente em áreas de terra firme, possui uma distribuição geográfica ampla, sendo encontrado em toda a bacia amazônica, nos estados brasileiros do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Roraima, e nas porções amazônicas da Guiana, Venezuela, Peru e Colômbia (DUCKE, 1938; SUDAM, 1972). Caracteriza-se por ser de grande porte, podendo atingir 30 metros de altura por 2 metros de diâmetro, possui tronco reto e cilíndrico e uma casca pardo-amarelada ou avermelhada, que se desprende facilmente em grandes placas. Ocupa o dossel intermediário ou superior da floresta, com sua copa estreita ou ovalada (KUBITZKI e RENNER, 1982). A floração ocorre de outubro a

fevereiro e a frutificação de novembro a março, período em que muda suas folhas (MAGALHÃES e ALENCAR, 1979).

A árvore possui grande importância econômica no mercado internacional, principalmente para a indústria de cosméticos, devido à extração do seu óleo essencial, constituído majoritariamente por linalol (80-97%), utilizado como fixador de perfumes. Apesar de o linalol estar presente em todas as partes da árvore, o óleo essencial é basicamente extraído da madeira (GOTTILIEB et al. 1964; ARAÚJO et al. 1971; LAWLESS, 2002; LETIZIA et al. 2003). Nos últimos 30 anos, as exportações do óleo de pau-rosa têm sofrido declínio. Vários motivos contribuem para a diminuição, como fontes vegetais em estado de exaustão, altos custos de logística e produção, regulamentações governamentais mais rigorosas e o comércio do linalol sintético produzido pela indústria (MAIA et al. 2007).

Diversos usos etnofarmacológicos são atribuídos ao óleo essencial de pau-rosa (OEPR), como ação analgésica, antimicrobiana, antisséptica, bactericida, anticonvulsivante, antidepressiva, afrodisíaca, regenerador de tecidos, tônica e contra a insônia (PRICE e PRICE, 1999; LAWLESS, 2002). Com base nos relatos da utilização do óleo pela medicina tradicional foram realizadas pesquisas a respeito das suas atividades biológicas. Foi relatado que o OEPR induziu sedação e atuou na inibição do potencial de ação composto em roedores (ALMEIDA et al. 2009) e na inibição da adenilato-ciclase na retina de pinto (SAMPAIO et al. 2012). Posteriormente, foi relatado que o óleo essencial, rico em linalol, induz bradicardia vaso-vagal e reflexo depressor em ratos (SIQUEIRA et al. 2013).

Estudos investigaram outras atividades biológicas atribuídas ao OEPR, como potencial ação anticancerígena, na indução seletiva de apoptose em células pré-cancerosas e cancerosas de pele (SOEUR et al. 2011) e as atividades antimicrobianas contra *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Edwardsiella tarda*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sorotipo typhimurium, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter aerogenes* (LOBATO et al. 1989; HAMMER et al. 1999). Outra espécie do gênero *Aniba*, rica em linalol, e também muito utilizada na medicina tradicional, é a *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez.

### 1.3.2 MACACAPORANGA

A espécie *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez (figura 2), de sinóníma *Aniba fragrans* Ducke (KUBITZKI e RENNER, 1982), é conhecida popularmente no estado do Pará como macacaporanga ou louro rosa e louro amarelo no Amazonas. A espécie pertence à família Lauraceae e é característica de floresta pluvial, solos argilosos e não inundáveis, sendo uma planta aromática nativa da Amazônia. Na floresta Amazônica ocidental é encontrada próxima a igarapés, distribuída nas regiões de Santarém, Faro e médio rio Tapajós (REVILLA, 2002; MATTOSO, 2005).



Figura 2: *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez (macacaporanga)  
FONTE: Preedy (2015).

A árvore da macacaporanga é muito assemelhada à árvore do pau-rosa, por este motivo é considerada botanicamente (taxonomia) vizinha a ele. Dessa forma, as espécies são, frequentemente, confundidas pela grande semelhança de suas folhas e frutos. E apesar de conter linalol como composto majoritário, o óleo essencial de

macacaporanga (OEMP) tem fragrância bem diferenciada (MATTOSO, 2005). O seu óleo tem menor teor de linalol, varia de 32% a 40% (MAIA et al. 2001).

É uma árvore de médio porte e sua morfologia é caracterizada por tronco pardo-amarelo, folhas coriáceas, inflorescência lateral de até 2,5 centímetros, flores pequenas, multiflora e frutos com drupa cupulada, do tipo baga, contendo apenas uma semente por fruto, cor vinho-escuro quando maduro (SILVEIRA et al. 2008). Os ramos e a madeira da árvore são secos e transformados em pó, para assim serem usados como sachês aromatizantes (CORRÊA, 1974) e em “banhos de cheiro” (RODRIGUES, 1989).

Alguns estudos sobre as atividades biológicas da macacaporanga foram realizados. A análise do OEMP por cromatografia gasosa bidimensional acoplada a espectrometria de massa quadrupolar de rápida varredura, identificou a presença de 87 componentes (TRANCHIDA et al. 2008). Paredes et al. (2014) avaliou o perfil fitoquímico da espécie e, posteriormente, constatou que ela possui atividade antioxidante. Ensaio farmacológico confirmaram a atividade antimicrobiana do OEMP (SARRAZIN et al. 2016). E o extrato aquoso da planta apresentou atividade anti-hemorrágica contra o veneno de cobra (*Bothrops jararaca*) (MOURA, 2010). A próxima espécie, que pertence ao gênero *Aeollanthus*, é a *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng.

### 1.3.3 CATINGA-DE-MULATA

*Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng (figura 3) é uma espécie aromática pertencente à família Lamiaceae. Apresenta odor forte e característico, sendo nativa do sul do continente africano, mas naturalizada no Brasil. A espécie é uma erva anual bem estabelecida na Amazônia brasileira, muito utilizada na medicina tradicional por seus efeitos sedativos e anticonvulsivantes. Ela também é utilizada no folclore para a ornamentação de vários rituais afro-religiosos (ELISABETSKY et al. 1995; ELISABETSKY et al. 1999; TUCKER et al. 2001), e em perfumes caseiros (OLIVEIRA et al. 2004).



Figura 3: *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng (catinga-de-mulata)  
FONTE: Profa. Rosa Mourão, UFOPA/Santarém.

A espécie possui diferentes nomes populares, de acordo com cada região. Nos estados do Pará, Amapá e Maranhão, ela é vulgarmente conhecida como catinga-de-mulata. Nos estados do Rio Grande do Norte e Pernambuco como macassá e no Rio de Janeiro a conhecem por manjerição miúdo ou chegadinha (MAIA et al. 2003). Quanto ao seu uso pela medicina tradicional, o chá ou o sumo da folha é usado no combate à gripe, febre, dor de ouvido, dor de cabeça, derrame, estados convulsivos, e também é utilizado para obter sedação (SOUZA et al. 1996; OLIVEIRA et al. 2004).

Devido à importância da planta para a medicina tradicional e como fragrância, diversos estudos foram realizados. Estudo revelou que o  $\beta$ -farneseno (27,6%), linalol (26,7%) e a  $\delta$ -decen-2-lactona (26,6%) foram os componentes majoritários encontrados no óleo essencial de Catinga-de-Mulata (OECM) (SOUSA et al. 2003). Os resultados observados na análise toxicológica da planta sugerem uma baixa toxicidade do seu óleo essencial (SOUSA et al. 2003). A atividade antimicrobiana do óleo foi comprovada, o mesmo foi ativo contra todos os microrganismos testados, com ênfase a concentração inibitória mínima (1,25 mg/ml) observada contra a

bactéria *Escherichia coli* e o fungo *Cryptococcus neoformans* (SIMIONATTO et al. 2007).

Estudos fitoquímicos monitorados farmacologicamente revelaram que o OEEM é o responsável por inibir as convulsões induzidas por metrazol (PTZ) em camundongos (SOUZA et al. 1996). A atividade anticonvulsivante de lactonas detectadas na espécie foi avaliada em camundongos, contudo a  $\gamma$ -decalactona apresentou atividade sedativa (SOUZA et al. 1997). O extrato hidroalcoólico apresentou potente atividade analgésica e anti-inflamatória em camundongos (LOTUFO et al. 2004). E em estudo recente, o OEEM mostrou atividade antimicrobiana, pouca atividade antioxidante e alta atividade citotóxica (MARTINS et al. 2016). A variabilidade de compostos presentes nos óleos essenciais da Amazônia lhes confere diversas propriedades biológicas. O composto majoritário dos óleos essenciais de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata e que possui diversas atividades biológicas, entre elas, atividades sobre o SNC, é o linalol.

#### 1.3.4 LINALOL

O linalol (3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol) (figura 4) é um monoterpene acíclico, álcool terciário e constituinte volátil majoritário de óleos essenciais de diversas espécies de plantas aromáticas. Ele representa cerca de 70% do total de terpenóides de plantas aromáticas (STASHENKO e MARTINEZ, 2008). Por conta das propriedades quirais do carbono terciário hidroxilado, dois enantiômeros ocorrem na natureza, o (3S)-(+)-linalol (coriandrol) e o (3R)-(-)-linalol (licareol). Estes enantiômeros apresentam diferentes fragrâncias. O coriandrol é relatado como sendo doce, floral e herbáceo, enquanto o licareol tem um aroma do tipo lavanda (BONNLÄNDER et al. 2006; CSEKE et al. 2007).

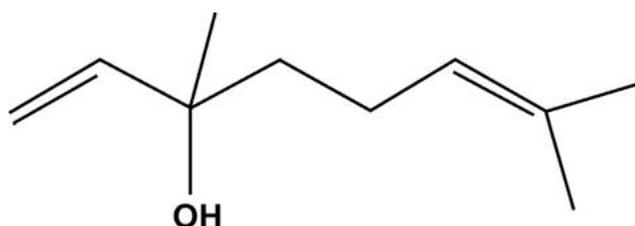


Figura 4: Linalol  
FONTE: Lapczynski et al. (2008).

O linalol se destaca internacionalmente, principalmente nos ramos de cosméticos e de fragrâncias, por ser um ingrediente com *bouquet* floral e um constituinte de perfumes. Dessa forma, com destaque para o produto de origem sintética, ele é encontrado em 60% a 90% dos produtos cosméticos, como xampus, loções corporais, sabonetes, cremes e desodorantes. Ele também é adicionado a detergentes domésticos, a produtos de cuidado com móveis e ceras, além de ser adicionado a bebidas e alimentos processados como um agente de sabor e fragrância. Na indústria, é um intermediário importante na síntese de vitamina E, além de ser usado para a produção de vitamina A. O consumo mundial anual de excede mil toneladas (CAL e KRZYZANIAK, 2006; LAPCZYNSKI et al. 2008).

Muitas espécies, ricas em linalol, são utilizadas na medicina tradicional para aliviar sintomas de diversas enfermidades (ELISABETSKY et al. 1995; JIA et al. 1999). Por conta do uso tradicional, vários pesquisadores investigaram e relataram suas atividades biológicas, como anticonvulsivante em modelos de convulsão relacionado com o glutamato (ELISABETSKY et al. 1995 ELISABETSKY et al. 1999), anti-inflamatória (PEANA et al. 2002) e indução de antinocicepção (PEANA et al. 2003; PEANA et al. 2004).

Outros pesquisadores verificaram que em voluntários humanos saudáveis, a administração transdérmica de linalol induziu um decréscimo na pressão sanguínea sistólica e uma pequena queda da temperatura da pele, sem efeitos no bem-estar subjetivo (HEUBERGUER et al. 2004). Além disso, a sua inalação, mesmo em seres humanos, apresentou diminuição da frequência cardíaca e da atividade aumentada do nervo vago (KURODA et al. 2005) e ação sedativa (SUGAWARA et al. 1998). Ele também inibiu a formação de óxido nítrico *in vitro* (PEANA et al. 2006). A atividade de espécies ricas em linalol sobre SNC indicam que este composto pode ser capaz de tratar transtornos neuropsiquiátricos.

As doenças que afetam o SNC surgem aos poucos e várias ainda não possuem cura. Elas cerceiam o ser humano de sua liberdade e comprometem funções importantes do organismo. Dessa forma, é fundamental a busca por novos insumos que possam tratar satisfatoriamente o paciente, melhorando sua qualidade de vida. As atividades dos óleos essenciais, ricos em linalol, de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata sobre o SNC, os apontam como prováveis fontes de compostos capazes de interagir com vias das desordens neurodegenerativas e comportamentais. Considerando a relevância e o impacto

social apresentado por essas doenças e o pouco conhecimento que existe sobre os óleos essenciais da Amazônia, estudos que explorem os seus efeitos sobre o SNC são de extrema importância para fomentar o conhecimento e para uma possível descoberta de novos medicamentos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos neurocomportamentais dos óleos essenciais de pau-rosa, macacaporanga, catinga-de-mulata e do padrão do linalol em roedores.

### 2.2 Objetivos específicos

- Obter os óleos essenciais e analisar suas composições químicas;
- Avaliar os efeitos dos óleos essenciais e do linalol isolado sobre a locomoção espontânea dos animais no teste do campo aberto;
- Avaliar os efeitos dos óleos essenciais e do linalol isolado sobre a emocionalidade (comportamento do tipo ansiolítico) dos animais nos testes campo aberto e labirinto em cruz elevado;
- Avaliar os efeitos dos óleos essenciais e do linalol em comportamentos do tipo anedonia e depressivo nos testes *splash* e nado forçado;
- Avaliar os efeitos dos óleos essenciais e do linalol na memória de curta duração dos animais no teste da esQUIVA inibitória.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Material vegetal

As amostras de partes aéreas (folhas e caules finos) de *Aniba rosaeodora* Ducke e *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez foram coletadas durante o manejo das espécies no plantio experimental localizado na fazenda Curuá (Pematec Co.), entre julho e novembro de 2009. A fazenda está localizada na estrada Curuá-Uma, município de Santarém, estado do Pará, Brasil, com as coordenadas 2°33'45.68 S e 54°37'00.37 W. Ambas as espécies foram depositadas no herbário da EMBRAPA/PA, sob os números IAN 184.529 e IAN 184.897, respectivamente. As amostras de *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng foram adquiridas no mercado do Ver-o-peso da cidade de Belém, estado do Pará, Brasil. A planta foi identificada no herbário do Museu Paraense Emílio Goeldi, em comparação com espécies vouchers autênticos, sob o número MG 205691.

#### 3.2 Extração dos óleos essenciais

As partes aéreas das plantas foram secas durante 48 horas, moídas e submetidas à hidrodestilação utilizando aparelho do tipo Clevenger (100 g, 3 h). Os óleos foram secos com sulfato de sódio anidro e os seus conteúdos percentuais foram calculados com base no peso seco da planta. A umidade das amostras foi calculada usando uma balança com medição de umidade por infravermelho. Os óleos foram mantidos em frascos âmbar e armazenados a 5° C, antes da análise de cromatografia gasosa e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas e dos testes farmacológicos.

#### 3.3 Análise e identificação dos componentes

Os óleos foram analisados em um CG-MS Thermo Focus DSQ II, sob as seguintes condições: Coluna capilar de sílica fundida, tipo DB-5 ms (30 m x 0,25 mm, espessura de filme 0,25 µm); temperatura programada: 60-240° C (3° C/min); Temperatura do injetor: 250° C; gás de arraste: hélio, ajustado a uma velocidade linear de 32 cm/s (100° C); Tipo de injeção: splitless (2 µl de uma solução 1:1000

hexano); o fluxo dividido foi ajustado para se obter uma proporção de 20:1; septo de varrimento foi constante (10 ml/min); EIMS: energia de elétrons, 70 eV; temperatura de origem de íon e partes de conexão: 200° C. Os dados quantitativos sobre os constituintes voláteis foram obtidos por normalização de área de pico utilizando um GC-FID Thermo Focus operado sob condições semelhantes para o CG-MS, exceto para o gás de arraste, que foi nitrogênio. O índice de retenção foi calculado para todos os componentes voláteis, utilizando uma série homóloga de n-alcenos (C8-C40, Sigma/Aldrich). Os componentes individuais foram identificados por comparação do espectro de massa e os dados do índice de retenção do GC com compostos autênticos que foram anteriormente analisados e armazenados numa biblioteca particular, bem como com o auxílio de bibliotecas comerciais contendo índices de retenção e espectros de massa dos compostos voláteis comumente encontrados nos óleos essenciais.

### **3.4 Animais de experimentação**

Antes da execução, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Animais de Experimentação (CEPAE), da Universidade Federal do Pará, e obedecendo as normas estabelecidas por Guias de Cuidado e Uso de Animais Laboratoriais (COMMITTEE FOR THE UPDATE OF THE GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS, 2011), com aprovação sob o número 67-2015.

Foram utilizados Ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), machos (n=98), obtidos do Biotério da Universidade Federal do Pará. Os animais foram mantidos no biotério da Faculdade de Farmácia, em condições padronizadas de temperatura (25°C), exaustão de ar e ciclo de luz claro/escuro de 12 horas (06:00 – 18:00h). Os animais foram mantidos com ração peletizada e água *ad libitum* em caixas de polipropileno (50 x 35 x 15 cm) forradas com maravalha e com grades metálicas, em grupos de 5 animais por caixa para evitar estresse por isolamento.

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento (LAFICO), da Faculdade de Farmácia, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. Os animais foram levados para o local dos testes com uma hora de antecedência para aclimação e

ambientação. Os testes comportamentais não excederam o horário de 18:00h para não comprometer os resultados, por conta do ciclo circadiano dos animais.

### 3.5 Tratamento farmacológico

- Grupo 01: animais submetidos aos testes comportamentais após administração intraperitoneal (i.p.) de veículo (Tween 80 a 1% em solução salina 0,9%): 10 animais;
- Grupo 02: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de pau-rosa (3,5 mg/kg): 6 animais;
- Grupo 03: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de pau-rosa (35 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 04: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de macacaporanga (8,5 mg/kg): 6 animais;
- Grupo 05: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de macacaporanga (85 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 06: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de catinga-de-mulata (7,5 mg/kg): 6 animais;
- Grupo 07: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. do óleo de catinga-de-mulata (75 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 08: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. de linalol (Linalol 97% Sigma-Aldrich) (30 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 09: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. de diazepam (DZP) (7-Cloro-1-metil-5-fenil-1,3-diidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) (1 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 10: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. de fluoxetina (FXT) (n-Metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenóxi]-propan-1-amina hidrocloreto) (10 mg/kg): 10 animais;
- Grupo 11: animais submetidos aos testes comportamentais após administração i.p. de cafeína (1,3,7-Trimetilxantina) (10 mg/kg): 10 animais.

A maior dose de óleo essencial utilizada (35 mg/kg de OEPR, 85 mg/kg de OEMP e 75 mg/kg de OEMC) foi definida a partir de 10% da DL<sub>50</sub> de linalol via

injeção i.p. (em salina com Tween 80) para ratos ( $DL_{50}$  de 307 mg/kg) (ATANASSOVA-SHOPOVA et al. 1973). A menor dose foi calculada a partir de 10% da maior dose. Posteriormente, as densidades dos óleos e o peso médio dos animais por grupo foram verificados. Assim, os cálculos do volume de óleo e veículo puderam ser realizados.

$$\text{Dose} = 10\% \text{ da } DL_{50} \times 100\% / \text{média de linalol } (\%) \quad (1)$$

$$\text{Densidade} = \text{massa} / \text{volume inicial} \quad (2)$$

$$\text{Vol. óleo 1 animal} = \text{volume inicial} \times \text{peso médio} / 100\% \quad (3)$$

$$\text{Vol. óleo grupo} = \text{vol. óleo 1 animal} \times \text{n}^\circ \text{ de animais} \quad (4)$$

$$\text{Vol. sol. final} = 0,1(\text{ml}) \times \text{peso total do grupo} / 100 (\text{g}) \quad (5)$$

$$\text{Vol. Tween 80} = \text{vol. sol. final} \times 1\% / 100\% \quad (6)$$

$$\text{Vol. Salina} = \text{vol. sol. final} - \text{vol. óleo} - \text{vol. Tween 80} \quad (7)$$

### 3.6 Ensaios comportamentais

#### 3.6.1 TESTE DO CAMPO ABERTO

Neste estudo foi utilizada um aparato conhecido como campo aberto (TCA) (figura 5), proposto para avaliar a emocionalidade do animal, adaptado de Zeef et al. (2012), e bastante usado para avaliar o comportamento animal sob o efeito de drogas, de manipulações genéticas e ambiental (ARCHER, 1973). A emocionalidade/ansiedade é avaliada no TCA, assim como a atividade de locomoção espontânea (BADISHTOV et al. 1995). A metodologia do teste consistiu em mensurar os comportamentos apresentados por um animal em um espaço aberto, que represente novidade para ele e do qual não consegue fugir, por existirem paredes ao redor deste espaço. Este modelo permite avaliar tanto medidas de exploração, como locomoção, levantamento e farejamento, quanto medidas aversivas, como defecação, micção e congelamento (NAHAS, 2001).

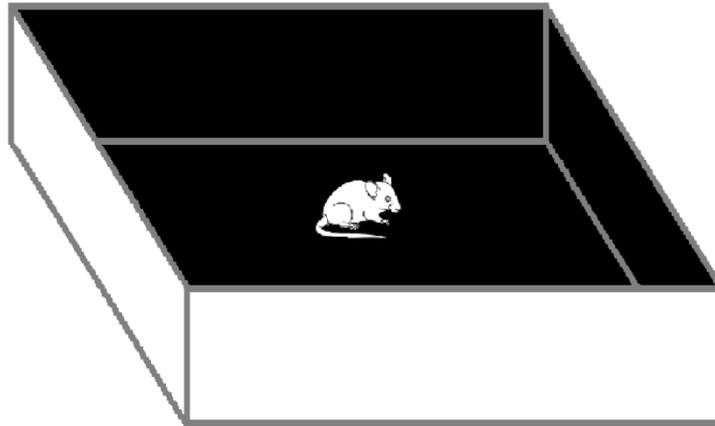


Figura 5: Aparato do campo aberto  
 FONTE: Belém Filho (2015).

O campo aberto pode variar no tamanho, na forma (quadrado, retangular ou circular) e nos tipos de resposta a serem avaliadas. Dessa forma, o teste pode ser utilizado tanto para avaliar o comportamento do animal mediante uma situação de novidade, como para avaliar efeitos de drogas, de lesões, estimulação elétrica do SNC, habituação, bem como a aprendizagem e atividade locomotora, em respostas ao ambiente experimental (AGUIAR, 1995).

Para este teste, foi utilizada uma arena em madeira (100 x 100 x 40 cm), pintada com tinta não permeável. Inicialmente os animais foram colocados individualmente no quadrante central do campo aberto e a ele foi permitido o livre deslocamento dentro do aparato por 5 minutos. Os animais foram filmados através de filmadora posicionada acima da arena. Foram contabilizados o número de quadrantes totais cruzados (locomoção total) e os quadrantes centrais cruzados, de acordo com o protocolo de Pandolfo et al. (2007) e Walsh e Cummins (1976). Não se considerou locomoção, quando o animal colocava uma, duas ou três patas em um dos quadrantes com retorno ao quadrante inicial. A avaliação dos padrões comportamentais foi realizada automaticamente pelo sistema de monitoramento de vídeo ANY-maze®, versão 4.99 (STOELTING CO., USA).

### 3.6.2 TESTE DO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

O labirinto em cruz elevado (LCE) (figura 6) é um modelo animal de ansiedade de respostas incondicionadas (HANDLEY e MITHANI, 1984). Perfis de ansiedade provocados no LCE incluem elementos como neofobia, exploração e

conflito de aproximação/esquiva, assim, o aparato é frequentemente referido como um modelo comportamental de resposta incondicionado de conflito espontâneo (HOGG, 1996; RODGERS e DALVI, 1997; WALL e MESSIER, 2001).

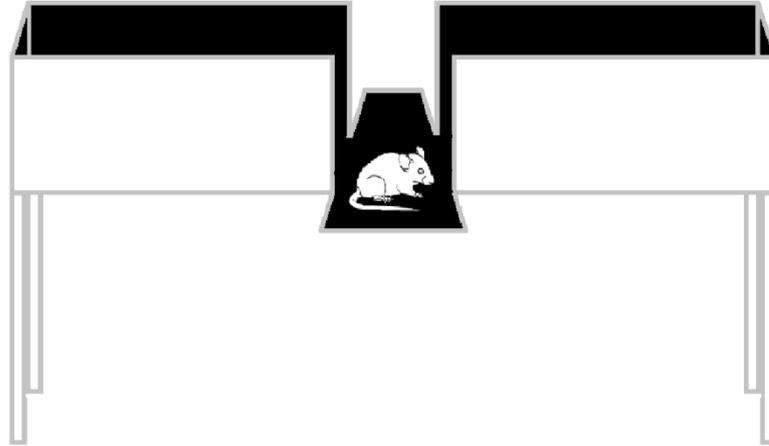


Figura 6: Aparato do labirinto em cruz elevado  
 FONTE: Belém Filho (2015).

Portanto, o LCE é um teste de conflito baseado na etologia do animal, entre aproximação e esquiva. Ele é um teste sensível ao tratamento com medicamentos ansiolíticos (PELLOW e FILE, 1986; CRUZ; FREI; GRAEFF, 1994). Os ratos possuem preferência por locais escuros, fechados e pequenos, em contraponto a um local amplo, aberto e iluminado. Porém, ainda assim, mantêm o comportamento altamente exploratório (KARL; PABST; VON HÖRSTEN, 2003). Os braços abertos e fechados geram atividade exploratória do animal e evitar os braços abertos indica intensidade de comportamento do tipo ansioso (LISTER, 1987; HOGG, 1996).

O LCE é um aparato elevado do chão, a uma altura de 50 centímetros, constituído de duas passarelas em forma de cruz simétrica, tendo dois braços opostos fechados por paredes laterais, e outros dois braços opostos abertos. Inicialmente, o animal foi colocado no aparelho com a face voltada para um dos braços fechados, e foi submetido ao teste por 5 minutos. Comportamentos do tipo ansiolíticos e ansiogênicos podem ser mensurados pelo percentual do tempo gasto e pelo percentual de entradas nos braços abertos (PELLOW e FILE, 1986; HOGG, 1996). O número de entradas nos braços fechados reflete a atividade motora geral (PELLOW e FILE, 1986). Além disso, o movimento de mergulhar a cabeça sobre as bordas dos braços abertos, a avaliação de risco, o *grooming* e os bolos fecais também podem ser registrados (KARL; PABST; VON HÖRSTEN, 2003).

Para a análise comportamental, a sessão foi registrada e os parâmetros número de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF) e o tempo de permanência dos animais nos braços abertos (TBA) foram analisados. A avaliação dos padrões comportamentais foi realizada automaticamente pelo sistema de monitoramento de vídeo ANY-maze®, versão 4.99 (STOELTING CO., USA).

### 3.6.3 TESTE *SPLASH*

O teste foi realizado de acordo com o proposto por Isingrini et al. (2010), com modificações (FREITAS et al. 2013). O teste *splash* (figura 7) é um modelo farmacologicamente validado, no qual o animal apresenta um comportamento motivacional (comportamento de autolimpeza), que é oposto a alguns sintomas de depressão, tal como o comportamento apático (WILLNER, 2005).

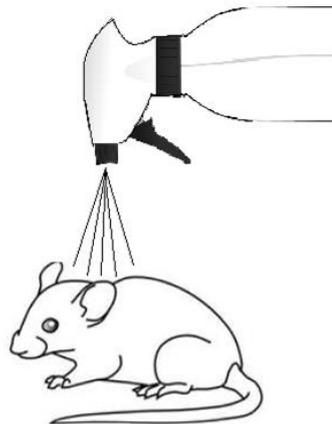


Figura 7: Teste *splash*  
FONTE: Belém Filho (2015).

O teste consiste em esguichar solução de sacarose a 10% na pelagem que reveste o dorso do animal, o qual foi colocado, de maneira individual, em caixa de acrílico (9 x 7 x 11cm). Devido à viscosidade da solução de sacarose, a qual suja a pele do animal, este inicia o comportamento de autolimpeza. Após a aplicação da solução de sacarose, foi registrado o tempo de latência para autolimpeza e o tempo de autolimpeza, manualmente, durante 5 minutos, como um índice de autocuidado e comportamento motivacional.

### 3.6.4 TESTE DO NADO FORÇADO

O teste do nado forçado (TNF) (figura 8) foi executado de acordo com o proposto por Porsolt, Le Pichon e Jalfre (1977). Neste teste, o animal é colocado em um cilindro com água suficiente para que não possa apoiar-se no fundo. Dessa forma, o nado constitui um estressor intenso que não pode ser controlado. Inicialmente, o animal apresenta intenso nado e tentativas de escalada com perspectiva de fuga eminente, porém com a impossibilidade, os animais passam a apresentar um típico comportamento de imobilidade, que são simples movimentos suficientes para manter o animal flutuando.

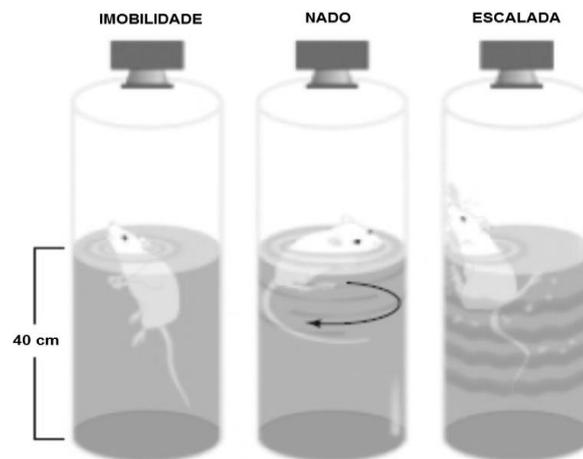


Figura 8: Teste do nado forçado  
 FONTE: Modificado de Cryan, Markou e Lucki (2002).

Este teste é conhecido como o modelo do “desespero comportamental”. Em animais com comportamento do tipo depressivo, o tempo de imobilidade tende a ser maior. Esse período de imobilidade é acompanhado de hipotermia e se prolonga por 30 minutos após o teste. O animal, também pode apresentar comportamento de apatia, principalmente os que tenham desistido de fugir do ambiente, caracterizando o estado do tipo depressivo (PORSOLT; LE PICHON; JALFRE, 1977; CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002). O TNF acompanha alterações de neurotransmissores que podem ajudar na elucidação da etiologia da depressão, assim como colaborar para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas ou fármacos.

Os animais foram submetidos ao teste de maneira individual, sendo colocados no cilindro de vidro (50 cm de altura por 30 cm de diâmetro) com uma coluna de água de 40 cm, a uma temperatura de  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . Os animais ficaram no

teste por 5 minutos, sendo que os dois primeiros minutos foram de reconhecimento do ambiente como aversivo. Dessa forma, foram contabilizados o tempo de imobilidade e o número de escaladas nos 3 minutos finais do teste. Os animais foram retirados do nado e secos com auxílio de flanelas e, posteriormente, colocados na gaiola com maravalha.

### 3.6.5 TESTE DA ESQUIVA INIBITÓRIA

Este teste baseia-se em um modelo de aprendizado e memória, que utiliza estímulo aversivo como fator para a obtenção da resposta comportamental (IZQUIERDO et al. 1998; MAIA et al. 2009). A esQUIVA INIBITÓRIA (figura 9) é um modelo de condicionamento ao medo, que envolve estímulo condicionado e não condicionado. A plataforma representa o estímulo condicionado e o choque aplicado ao animal, quando o mesmo desce da plataforma com as quatro patas, é o estímulo não condicionado, determinado pelo tempo de latência de descida da área segura (CAMMAROTA et al. 2004).

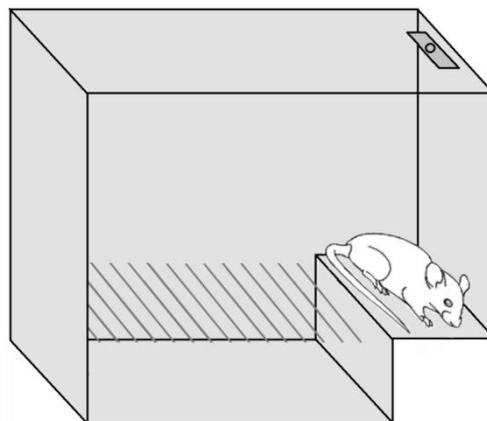


Figura 9: Aparato da esQUIVA INIBITÓRIA  
FONTE: Belém Filho (2015).

O teste ocorre em um equipamento do tipo *Step Down* (INSIGHT®, EP 104R), que consiste em uma caixa em alumínio de 2 mm, com pintura epóxi de alto impacto, na cor bege claro, que possui no chão barras paralelas de aço inoxidável com espaçamento de 12,5 mm e área interna (200 x 75mm), porta superior e frente em acrílico transparente, além de uma bandeja coletora de urina e bolos fecais.

O protocolo experimental foi aplicado por dois dias. No primeiro dia foi realizada a habituação dos animais ao equipamento, durante 300 segundos. No

segundo dia, os animais foram colocados, individualmente, na plataforma segura com a face virada de maneira oposta ao observador. No momento que o animal descia a plataforma com as quatro patas na grade, um choque de  $0,4 \mu\text{A}$  durante 1 segundo, era aplicado no mesmo e, imediatamente, era retirado do equipamento. Esta etapa correspondeu a linha de base 1 (LB1). Para a avaliação da memória de curta duração, foi considerada a linha de base 2 (LB2), a qual foi avaliada 1,5h após a LB1. O tempo de permanência do animal na plataforma indica retenção de memória, sendo o tempo máximo de descida padronizado em 180 segundos.

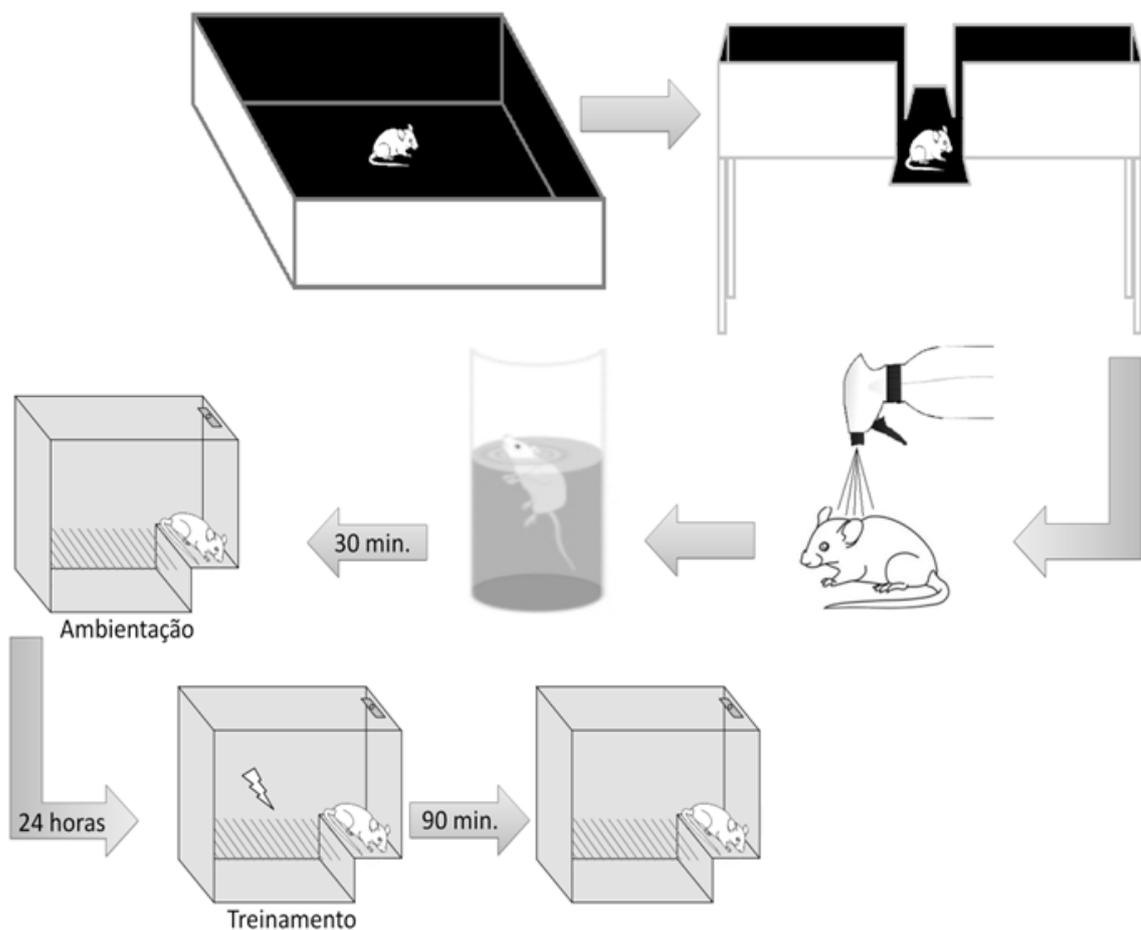


Figura 10: Desenho experimental dos testes comportamentais  
 FONTE: Modificado de Belém Filho (2015).

### 3.7 Análise estatística

Primeiramente, foi realizado o teste de distribuição gaussiana (normalidade), para cada grupo experimental pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Após a verificação da homogeneidade de dados, foi utilizada ANOVA uma via seguido de teste de

Bonferroni para comparações *post hoc*, e quando necessário foi utilizado o teste t. Para os dados que não apresentaram distribuição gaussiana, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunns para comparações *post hoc*, e quando necessário foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Os dados de cada grupo foram expressos como a média  $\pm$  erro padrão médio (e.p.m.) e a probabilidade utilizada para a existência de diferença significativa foi  $p < 0,05$ . Para construção dos gráficos e a análise estatística foi utilizado o *software* GraphPad Prism 5.0.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise e características dos óleos essenciais

Os óleos essenciais de partes aéreas (folhas e galhos finos) de pau-rosa e macacaporanga tiveram um rendimento de 1% e 0,5%, respectivamente, enquanto que o óleo de catinga-de-mulata produziu um rendimento de 0,5%. Os óleos das folhas de pau-rosa e macacaporanga apresentaram uma coloração amarelo claro. O óleo de pau-rosa apresentou um perfume floral e amadeirado, enquanto que o óleo de macacaporanga apresentou um perfume semelhante, além de um toque picante e cítrico.

Após a análise da composição dos óleos essenciais, sessenta e dois constituintes voláteis foram identificados e listados na tabela 1. O componente majoritário do óleo de pau-rosa foi o linalol (88,6%), enquanto que os principais componentes da macacaporanga foram o linalol (45,0%),  $\beta$ -felandreno (17,3%),  $\alpha$ -felandreno (4,1%) e (E)-cariofileno (3,9%). Os componentes majoritários identificados no óleo essencial da catinga-de-mulata foram linalol (49,3%) e (E)- $\beta$ -farneseno (34,9%).

Tabela 1 - Componentes dos óleos essenciais de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata

Constituintes	IR	OEPR (%)	OEMP (%)	OECM (%)
$\alpha$ -Tujeno	921		0,2	
$\alpha$ -Pino	939	0,4		
$\beta$ -Pino	973	0,1		
Mirceno	983		1,6	0,5
$\alpha$ -Felandreno	1002		4,1	
<i>p</i> -Cimeno	1019		1,6	
Limoneno	1024	0,2		0,3
$\beta$ -Felandreno	1025		17,3	
1,8-Cineol	1032			0,6
(E)- $\beta$ -Ocimeno	1044		1,4	0,6
$\gamma$ -Terpineno	1054		0,1	
Óxido de <i>cis</i> -Linalol (furanóide)	1064	1,5	0,1	
Terpinoleno	1072		0,2	
Óxido de <i>trans</i> -Linalol (furanóide)	1081	1,4		

## Continuação

<b>Linalol</b>	<b>1098</b>	<b>88,6</b>	<b>45,0</b>	<b>49,3</b>
Borneol	1165		0,2	0,1
Óxido de <i>trans</i> -Linalol (piranóide)	1168	0,1		
Terpinen-4-ol	1174		0,2	
$\alpha$ -Terpineol	1189	0,2	0,8	1,8
Nerol	1230			0,2
Geraniol	1244		0,1	0,5
Acetato de linalila	1255			3,8
$\alpha$ -Cubebeno	1344		0,9	
Acetato de nerila	1363			0,3
$\alpha$ -Ilangeno	1366		0,1	
$\alpha$ -Copaeno	1372	0,1	0,9	
Acetato de geranila	1382			0,4
$\beta$ -Elemeno	1387	0,1	0,4	
( <i>E</i> )-Cariofileno	1415		3,9	
$\alpha$ -Santaleno	1420			0,6
$\gamma$ -Elemeno	1426		0,4	
<i>trans</i> - $\alpha$ -Bergamoteno	1434			0,3
$\alpha$ -Humuleno	1452		0,5	
( <i>E</i> )- $\beta$ -Farneseno	1463			34,9
2-Decen-5-olide	1463			2,9
$\beta$ -Chamigreno	1469	0,1	0,5	
Germacreno D	1476		0,4	
$\beta$ -Selineno	1484	0,8	2,0	
$\alpha$ -Selineno	1496	0,7	2,1	
$\delta$ -Decalactona	1497			0,7
$\gamma$ -Cadineno	1508		0,2	
$\delta$ -Cadineno	1513		0,6	
Hediacariol	1543		0,1	
<i>trans</i> -Dauca-4(11),7-dieno	1548	0,1		
Germacreno B	1552		0,3	
( <i>E</i> )-Nerolidol	1558	0,1	0,2	
Espatuleno	1576		0,9	
Óxido de Cariofileno	1575	0,2	1,1	
Guaiol	1591	0,1	0,2	
Epóxido de Humuleno II	1603	0,1	0,2	
Globulol	1611	0,1	0,2	
10- <i>epi</i> - $\gamma$ -Eudesmol	1624		0,6	
$\gamma$ -Eudesmol	1627		2,1	
Selin-3,11-dien-6 $\alpha$ -ol	1642	0,6	0,2	

Continuação

$\alpha$ -Eudesmol	1648		1,6	
$\alpha$ -Cadinol	1657			0,1
14-hidroxi-9- <i>epi</i> -( <i>E</i> )-cariofileno	1663	0,6	0,4	
Amorfa-4,9-dien-2-ol	1701	0,5		
Nootkatol	1704	0,1		
Acetato de ( <i>E</i> )- Nerolidila	1713	1,5	1,1	
Eremofilona	1731	0,1		
Benzoato de benzila	1746	0,1	0,1	

IR - índice de retenção na coluna capilar DB-5 ms

## 4.2 Atividade locomotora espontânea

No teste do campo aberto, a locomoção espontânea foi avaliada através do parâmetro de quadrantes totais cruzados. A figura 11 demonstra que não houve diferença significativa entre os grupos tratados em relação ao controle.

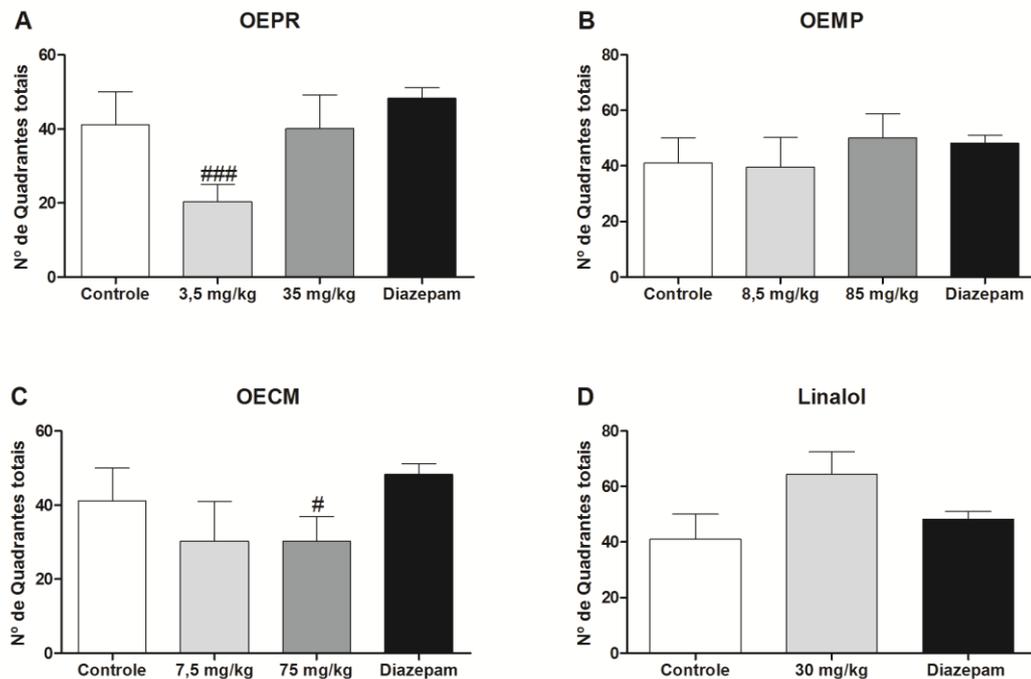


Figura 11: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a locomoção espontânea, parâmetro de quadrantes totais cruzados, no teste do campo aberto (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. #Diferença significativa em relação ao diazepam  $\#(p<0,05)$  e ###( $p<0,001$ ). Teste ANOVA uma via seguida do teste Bonferroni, e teste t quando necessário.

### 4.3 Emocionalidade

O segundo parâmetro avaliado no teste do campo aberto foi relacionado à emocionalidade dos animais, quadrantes centrais cruzados (figura 12). Os grupos tratados OEPR, OEMP e o linalol isolado não apresentaram diferenças em relação ao controle. Entretanto, o grupo OECM 7,5 mg/kg (painel C) aumentou significativamente o número de quadrantes centrais cruzados em relação ao controle. [Quadrantes centrais cruzados: OECM 7,5 mg/kg ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle].

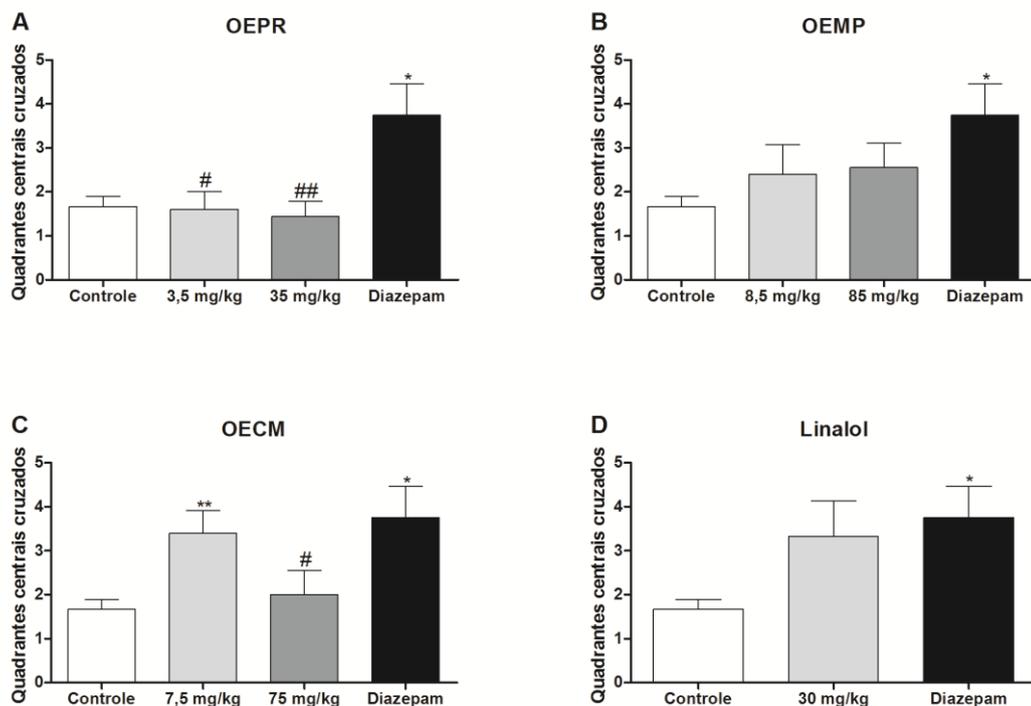


Figura 12: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do campo aberto, parâmetro quadrantes centrais cruzados (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle  $^*(p < 0,05)$  e  $^{**}(p < 0,01)$ ; #Diferença significativa em relação ao diazepam  $\#(p < 0,05)$  e  $\#\#(p < 0,01)$ . Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns, e teste de Mann Whitney quando necessário.

Para confirmação de comportamentos do tipo ansiolíticos, os animais foram submetidos ao LCE, teste de maior sensibilidade. Entretanto, os resultados dos grupos tratados com óleos essenciais e linalol não apresentaram diferenças significativas em relação ao controle, no parâmetro de percentual de entrada nos braços abertos (figura 13).

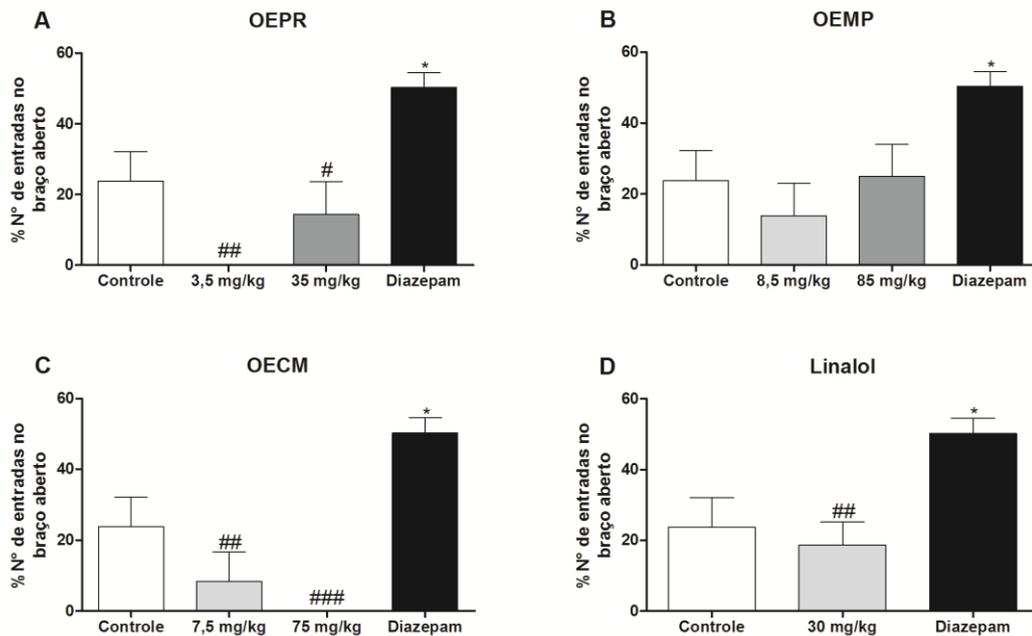


Figura 13: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do labirinto em cruz elevado, parâmetro percentual de entradas nos braços abertos (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ); #Diferença significativa em relação ao diazepam ( $p < 0,05$ ), ##( $p < 0,01$ ) e ###( $p < 0,001$ ). Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns, e teste de Mann Whitney quando necessário.

Quanto ao percentual do tempo em que o animal permaneceu nos braços abertos (figura 14), as duas doses de OECM (painel C) diminuíram significativamente este parâmetro em relação ao controle. [Percentual do tempo nos braços abertos: OECM 7,5 mg/kg ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle; OECM 75 mg/kg ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle].

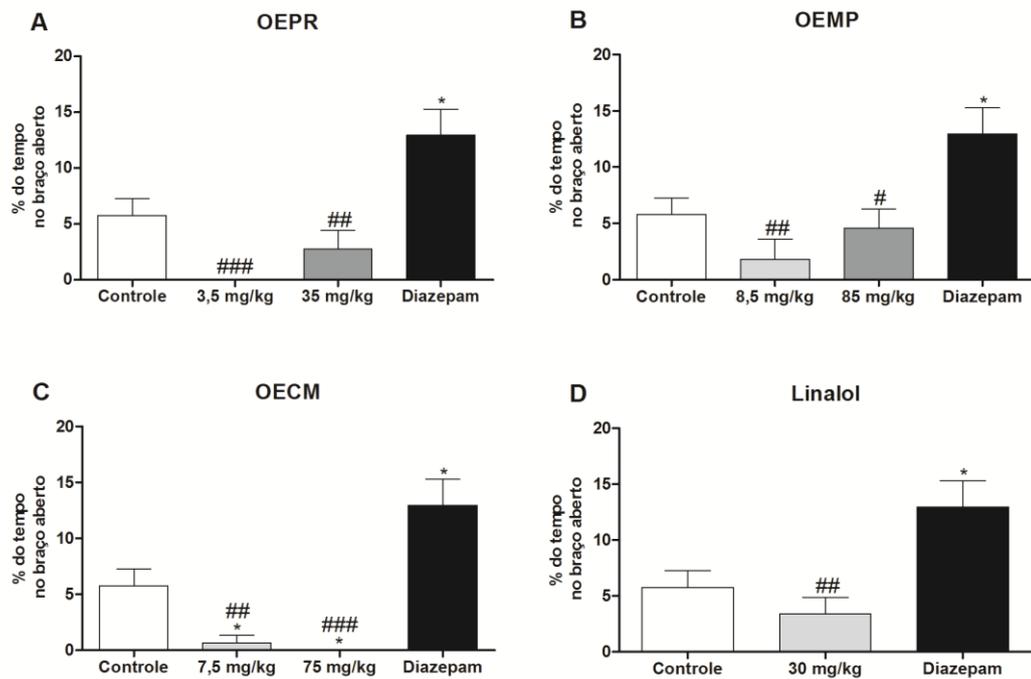


Figura 14: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a emocionalidade no teste do labirinto em cruz elevado, parâmetro percentual do tempo nos braços abertos (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ); #Diferença significativa em relação ao diazepam ( $p < 0,05$ ), ##( $p < 0,01$ ) e ###( $p < 0,001$ ). Teste ANOVA uma via seguida do teste Bonferroni, e teste t, quando necessário, para OEPR e Linalol; Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns, e teste de Mann Whitney, quando necessário, para OEMP e OECM.

Como forma de validação motora do teste, verificou-se o número de entradas nos braços fechados (figura 15). Neste parâmetro, tanto o OEMP 85 mg/kg (painel B) quanto o linalol (painel D) apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle. [Entradas nos braços fechados: OEMP 85 mg/kg ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle; linalol ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle].

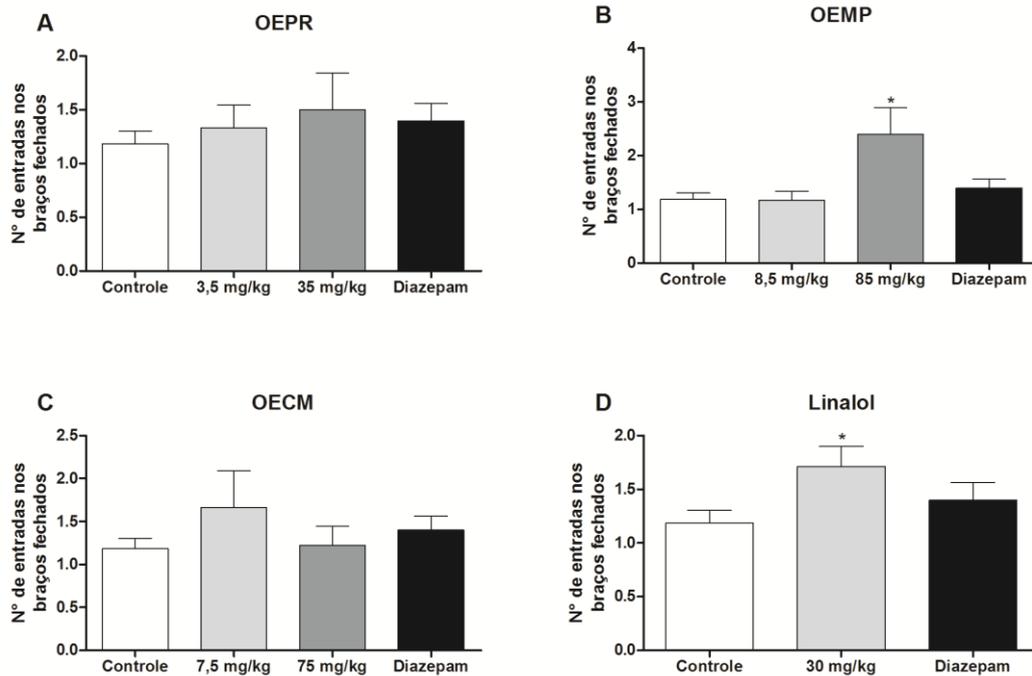


Figura 15: Efeitos dos óleos e linalol em roedores sobre a atividade locomotora, parâmetro de número de entradas nos braços fechados, no teste do labirinto em cruz elevado (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns, e teste de Mann Whitney quando necessário.

#### 4.4 Comportamento tipo anedonia e tipo depressivo

Para a avaliação dos parâmetros comportamentais relacionados com o comportamento do tipo depressivo foram utilizados dois testes, o teste *splash* e o teste do nado forçado. No teste *splash*, foi avaliado o comportamento tipo anedonia através dos parâmetros latência para autolimpeza e tempo de lambidas/autolimpeza. No parâmetro latência para iniciar o comportamento de autolimpeza (figura 16), todos os óleos essenciais de maior dose, assim como o linalol diminuíram significativamente o parâmetro em relação ao grupo controle. [Latência para autolimpeza: OEPR 35 mg/kg ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle; OEMP 85 mg/kg ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle; OECM 75 mg/kg ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle; linalol 30 mg/kg ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle].

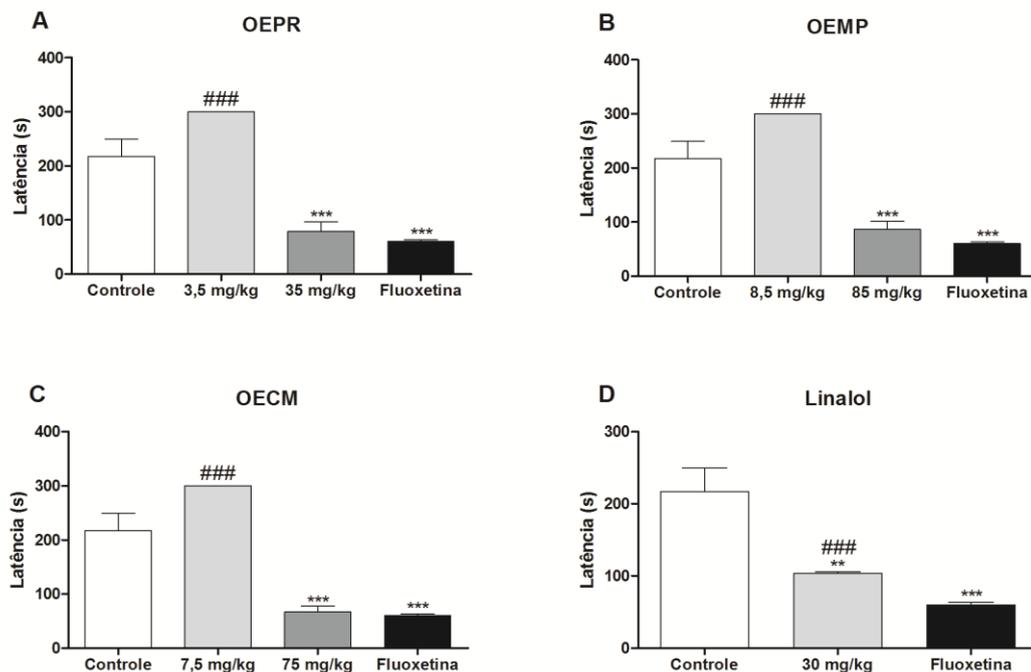


Figura 16: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste *splash*, parâmetro latência para autolimpeza (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle \*\*( $p < 0,01$ ) e \*\*\*( $p < 0,001$ ); #Diferença significativa em relação a fluoxetina ###( $p < 0,001$ ). Teste ANOVA uma via seguida do teste Bonferroni, e teste t quando necessário.

Quanto ao parâmetro tempo de lambida/autolimpeza (figura 17), os grupos tratados com OEPR 35 mg/kg (painel A), OECM 75 mg/kg (painel C) e linalol (painel D) aumentaram de forma significativa o tempo de autolimpeza em relação ao grupo controle. [Tempo de autolimpeza: OEPR 35 mg/kg ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle; OECM 75 mg/kg ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle; linalol ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle].

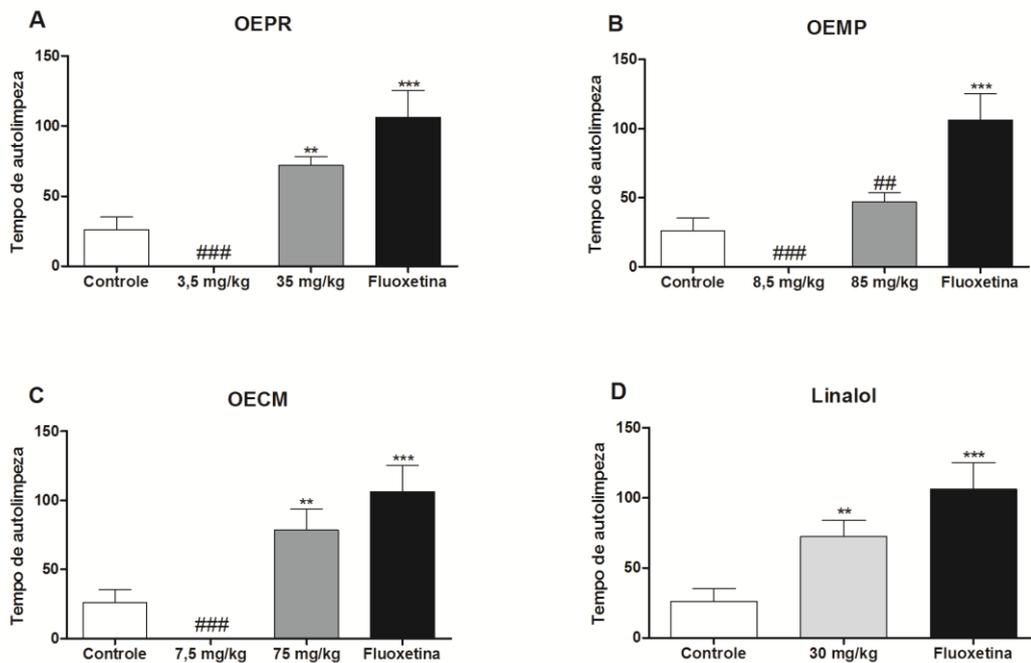


Figura 17: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste *splash*, parâmetro tempo de lambida/autolimpeza (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao controle \*\*( $p < 0,01$ ) e \*\*\*( $p < 0,001$ ); #Diferença significativa em relação a fluoxetina ##( $p < 0,01$ ) e ###( $p < 0,001$ ). Teste ANOVA uma via seguida do teste Bonferroni, e teste t quando necessário.

Após o teste *splash*, os animais foram submetidos ao teste do nado forçado, onde foram avaliados os parâmetros tempo de imobilidade e frequência de escaladas. Os três óleos essenciais de maior dose e o linalol diminuíram significativamente o tempo de imobilidade (figura 18) dos animais comparados ao grupo controle. [Tempo de imobilidade: OEPR 35 mg/kg ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle; OEMP 85 mg/kg ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle; OECM 75 mg/kg ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle; linalol ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle].

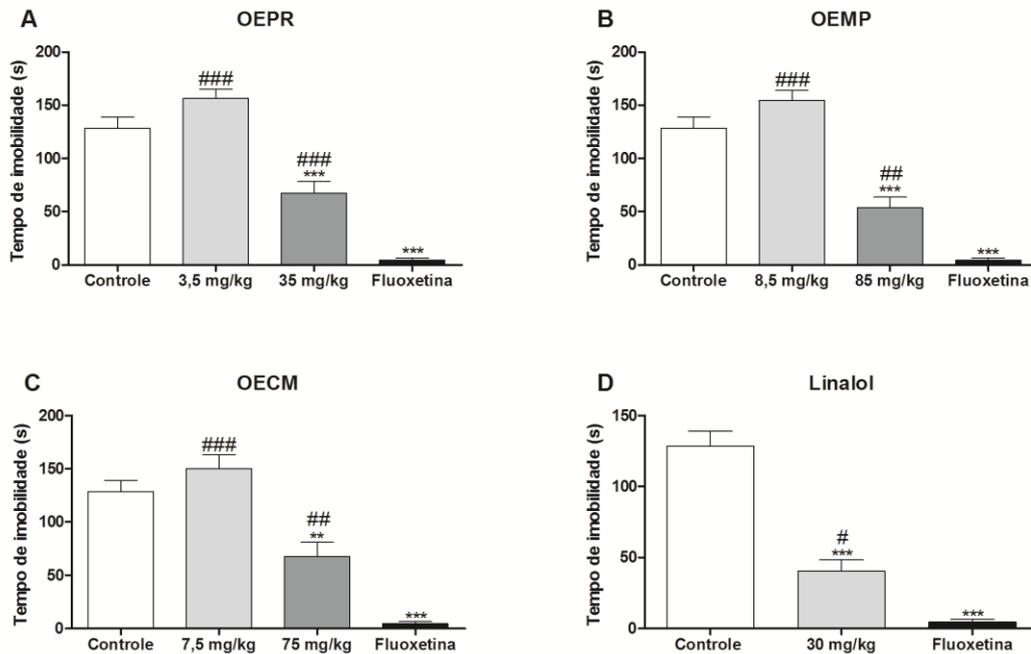


Figura 18: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste do nado forçado, parâmetro tempo de imobilidade (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle \*\*( $p < 0,01$ ) e \*\*\*( $p < 0,001$ ); #Diferença significativa em relação a fluoxetina #( $p < 0,05$ ), ##( $p < 0,01$ ) e ###( $p < 0,001$ ). Teste ANOVA uma via seguida do teste Bonferroni, e teste t quando necessário.

Quanto ao parâmetro número de escaladas (figura 19), que é a validação motora do teste, os resultados não apresentaram diferenças significativas em nenhum grupo tratado.

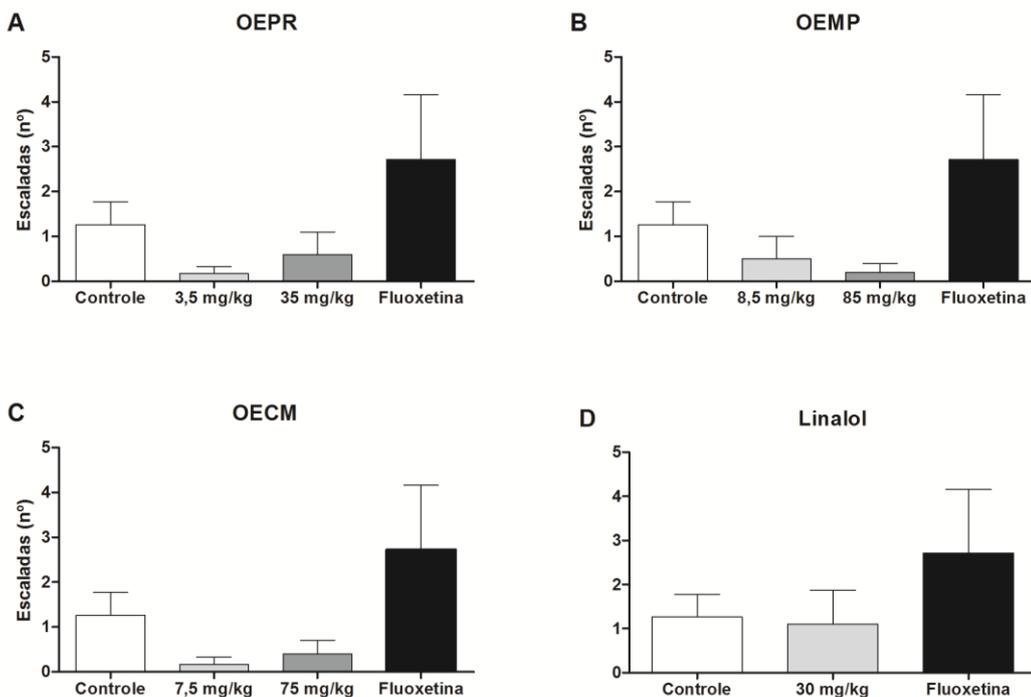


Figura 19: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste do nado forçado, parâmetro número de escaladas (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados

expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. Teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunns e teste de Mann Whitney, quando necessário.

#### 4.5 Avaliação da memória de curta duração

Com o objetivo de avaliar a retenção de memória após um estímulo aversivo, foi realizado o teste da esQUIVA INIBITÓRIA para verificar o efeito dos óleos essenciais e do linalol na memória de curta duração dos roedores. No início do teste, fase correspondente à etapa LB1, os animais foram colocados na plataforma segura e foi aferido o tempo de latência para descida. Após a descida, os animais receberam o choque. Passados 90 minutos, os animais foram reexpostos ao aparato, correspondente a etapa LB2, para a verificação do tempo de latência de descida da plataforma segura (figura 20). Dessa forma, foi possível avaliar a memória de curta duração dos animais.

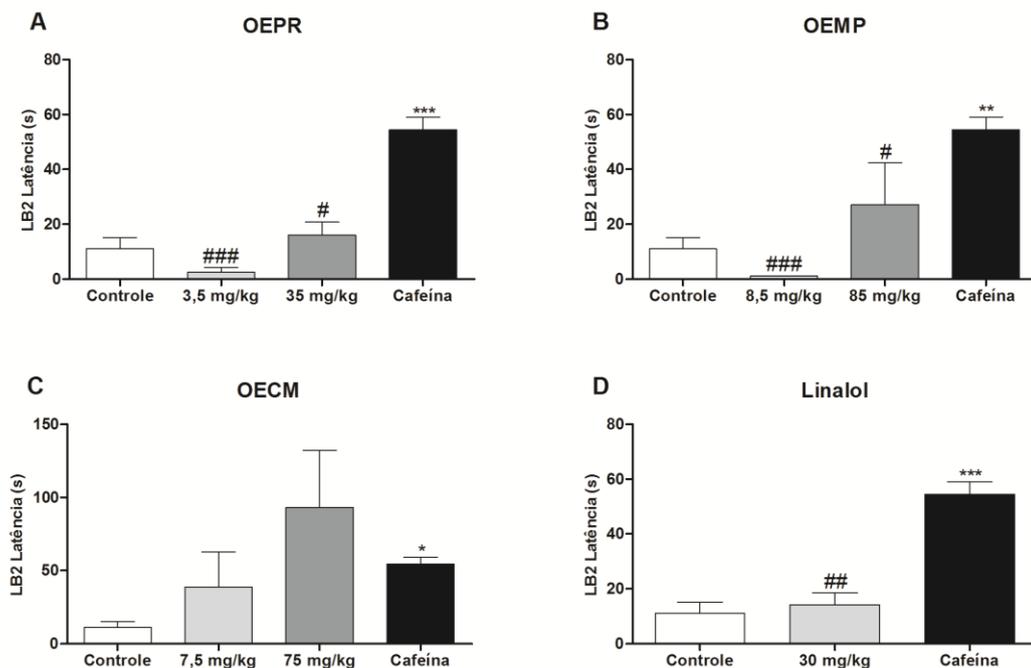


Figura 20: Efeitos dos óleos e linalol em roedores no teste da esQUIVA INIBITÓRIA, parâmetro tempo de latência para a descida (LB2) (painel A: OEPR; painel B: OEMP; painel C: OECM; painel D: linalol). Resultados expressos como a média  $\pm$  e.p.m. de 6-10 animais por grupo. \*Diferença significativa em relação ao grupo controle \*( $p < 0,05$ ), \*\*( $p < 0,01$ ) e \*\*\*( $p < 0,001$ ); #Diferença significativa em relação a cafeína #( $p < 0,05$ ), ##( $p < 0,01$ ) e ###( $p < 0,001$ ). Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns, e teste de Mann Whitney quando necessário.

Na LB2, os óleos essenciais e o linalol não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle, no parâmetro tempo de latência para descida da plataforma segura.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Análise e características dos óleos essenciais

A variação de rendimento de 0,7% a 1,5% foi relatada para o óleo extraído do tronco de pau-rosa, o qual é vendido no mercado internacional e utilizado em produtos cosméticos (MAIA et al. 2007). Almeida et al. (2009) obteve um rendimento do óleo de pau-rosa de 2,1% e o teor de linalol foi de 87,7%. O rendimento de 1,5% e o teor de 87,7% da mistura racêmica de linalol também foi descrita (SIQUEIRA et al. 2013). A correlação da maturidade da árvore e o perfil químico do óleo essencial foram analisados. Apenas uma pequena variação de linalol (82,2 a 87,1%) foi detectada em folhas de *Aniba rosaeodora* Ducke de diferentes idades (4 a 20 anos) (FIDELIS et al. 2013). O mercado internacional é rigoroso quanto ao teor de linalol no óleo essencial de pau-rosa, não aceitando menos de 85% (GOTTILIEB et al. 1964; SUDAM, 1972).

A predominância de linalol em relação ao (E)- $\beta$ -farneseno no óleo essencial de catinga-de-mulata, foi descrito por Maia et al. (2003) e Monteiro et al. (2005). Entretanto, em um estudo recente o (E)- $\beta$ -farneseno (37,61%) teve teor maior que o linalol (33,37%). A composição química de óleos essenciais é sensível a vários fatores, como solo, clima, perfil químico das espécies e ação humana (MARTINS et al. 2016). Estudos a respeito do pau-rosa são menos escassos na literatura quando comparados à catinga-de-mulata. Entretanto, investigações com a macacaporanga devem ser mais exploradas, visto que publicações recentes desta espécie são raras.

### 5.2 Atividade locomotora espontânea

Os testes campo aberto e labirinto em cruz elevado são modelos experimentais clássicos usados para investigar a atividade exploratória e a emocionalidade de roedores (PRUT e BELZUNG, 2003). O parâmetro quadrantes totais cruzados no teste do campo aberto, fornece subsídios para identificação de interferência de drogas na locomoção espontânea dos animais.

A locomoção é um comportamento complexo que envolve várias estruturas, principalmente o córtex motor, cerebelo, hipocampo, complexo estriado, mesencéfalo, diencéfalo e tálamo. O envolvimento de diferentes estruturas e

sistemas encefálicos faz com que a locomoção seja influenciada por danos em qualquer área do controle motor (HANDLEY et al. 2009; YOUNG et al. 2011).

O linalol possui atividade sedativa dose-dependente, além de efeitos hipnóticos e hipotérmicos. Também produz o aumento do tempo de sono induzido por pentobarbital e uma redução da locomoção espontânea, sem afetar a atividade motora (BUCHBAUER et al. 1993; LINCK et al. 2009; GUZMÁN-GUTIÉRREZ et al. 2012). Nos testes comportamentais com óleo essencial de *Piper guineense* Schum e Thonn, no qual o linalol é um dos componentes majoritários, também houve diminuição do comportamento de locomoção espontânea quando comparado ao controle, indicativo de atividade depressora central. O efeito depressor do SNC diminui a exploração dos animais, portanto o estudo sugere que este óleo essencial possui efeito inibitório mediado pelo aumento da neurotransmissão de GABA no SNC (OYEMITAN et al. 2015).

Os resultados sugerem que os óleos essenciais ricos em linalol, e o próprio linalol, não apresentaram nenhum tipo de efeito depressor do SNC, por não interferirem na locomoção espontânea dos animais tratados.

### 5.3 Emocionalidade

O parâmetro quadrantes centrais cruzados avalia a emocionalidade do animal sujeito ao aparato, explorando a etologia do mesmo, que tem preferência por locais fechados e escuros, mas que também apresenta comportamento exploratório. Dessa maneira, o animal tende a ficar mais tempo nos quadrantes periféricos, tangente as paredes do campo aberto. E a frequente visita aos quadrantes centrais é indicativa de comportamento do tipo ansiolítico (PRUT e BELZUNG, 2003). Assim, os resultados da menor dose de OECM (7,5 mg/kg), obtidos no TCA, sugerem uma possível atividade do tipo ansiolítica.

Entretanto, a atividade do tipo ansiolítica do OECM 7,5 mg/kg não foi comprovada, pois no labirinto em cruz elevado, este grupo tratado não apresentou diferença significativa em relação ao controle, no parâmetro de percentual de entrada nos braços abertos e, ainda, diminuiu significativamente o percentual do tempo em que os animais permaneceram nos braços abertos. O LCE é considerado o teste padrão-ouro para comportamento do tipo ansiogênico/ansiolítico, e a frequência de visitas e o aumento do tempo de permanência nos braços abertos é

indicativo de comportamento do tipo ansiolítico (PELLOW e FILE, 1986). Apesar dos grupos tratados não terem apresentado comportamentos do tipo ansiolítico no LCE, outros estudos já descritos na literatura, como os citados abaixo, demonstram esta atividade por óleos essenciais ricos em linalol e do linalol isolado.

Em um estudo recente, a aromaterapia realizada com óleos essenciais de *Satureja brevicalyx* Epling e *Satureja boliviana* (Benth.) Briq., tendo o linalol como composto majoritário, juntamente com a meditação ou de maneira isolada, reduziu a variável ansiedade com oscilação entre 20 e 47% em humanos (SOTO-VASQUEZ e ALVARADO-GARCÍA, 2017). O óleo essencial de *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. e Thomson e seus constituintes principais, individualmente, cujo linalol é um deles, também mostraram efeito do tipo ansiolítico. Esta pesquisa foi realizada com camundongos machos e fêmeas, porém apenas os machos apresentaram comportamento do tipo ansiolítico após inalação dos óleos e constituintes. Além disso, a exposição ao óleo essencial apresentou alterações em neurotransmissores de maneira mais significativa nos camundongos machos do que nas fêmeas. Foram utilizados três modelos animais de ansiedade, o campo aberto, o labirinto em cruz elevado e o teste da caixa claro/escuro (ZHANG et al. 2016).

No trabalho de Souto-Maior et al. (2011), a inalação do óxido de linalol por camundongos aumentou de maneira significativa o número de entradas nos braços abertos, o tempo gasto nos braços abertos, bem como o número total de entradas no LCE. No teste da caixa claro/escuro, houve aumento do tempo gasto na câmara iluminada e no número de transições realizadas de um compartimento para o outro. O desempenho no Rotarod não foi afetado. Dessa forma, verificou-se que o óxido de linalol possui propriedade do tipo ansiolítica em ambos os testes comportamentais, sem causar prejuízo motor. Em estudo similar, Cheng, Sheen e Chang (2015) administraram, oralmente, óleo essencial de folhas de *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira, rico em linalol, e o mesmo isolado, em camundongos. Ambos, óleo essencial e linalol, induziram efeito do tipo ansiolítico nos animais, quando testados no campo aberto, labirinto em cruz elevado e caixa claro/escuro, sem efeitos na atividade motora.

O enantiômero (R)-(-)-linalol é o principal componente de óleos essenciais na natureza e o que mais apresenta propriedades biológicas, assim, é plausível considerá-lo como o mais importante na atividade ansiolítica (APROTOSOAIÉ et al.

2014). Apesar dessa constatação, Cheng, Sheen e Chang (2015) mostraram que o (S)-(+)-linalol tem efeito ansiolítico assim como o (R)-(-)-linalol.

O mecanismo da atividade ansiolítica do linalol não é totalmente conhecido, muito menos compreendido. Há tempos, atribuíam-se a atividade ansiolítica do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* Mill. (lavanda), a interações com o sistema olfativo e as suas projeções centrais no sistema límbico, amígdala e hipocampo (memória associativa) (PERRY et al. 2012). Posteriormente, esse mecanismo passou a ser considerado secundário, pois anosmia induzida em animais revelaram que o sistema olfativo não é necessário para o efeito do tipo ansiolítico do óleo essencial (CHIOCA et al. 2013).

O óleo de lavanda não interage no local específico de ligação dos benzodiazepínicos, portanto não inibe a atividade neuronal através da interação com receptores GABA<sub>A</sub>. Dessa maneira, a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem é provavelmente, o principal mecanismo pelo qual o linalol afeta a excitabilidade neuronal. O bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem ocasiona no término prematuro do potencial de ação e leva assim, a diminuição da liberação dos neurotransmissores por exocitose (LEAL-CARDOSO et al. 2010).

Possivelmente, a escolha da via de administração (i.p.), o tratamento agudo e as doses utilizadas foram os fatores preponderantes para que os grupos tratados, no presente estudo, não apresentassem atividade do tipo ansiolítica. Visto que a maior parte dos estudos presentes na literatura utilizaram tratamentos prolongados, a via inalatória (aromaterapia) e doses maiores de linalol.

#### **5.4 Comportamento tipo anedonia e tipo depressivo**

A anedonia é caracterizada por falta de prazer a estímulos gratificantes (RIZVI et al. 2016). No teste *splash*, este prazer é identificado quando o animal realiza a autolimpeza do seu dorso. A anedonia é um sintoma central para o diagnóstico de transtorno depressivo maior, e prevê má resposta ao tratamento (MCMAKIN et al. 2012; UHER et al. 2012). De acordo com os testes utilizados para avaliar comportamentos do tipo depressivo, o aumento do tempo que os roedores levam para iniciar a autolimpeza e a redução do tempo total de lambidas, é indicativo de comportamento do tipo depressivo (KALUEFF e TUOHIMAA, 2004).

Dessa forma, os resultados apresentados pelos óleos testados (maior dose) e pelo linalol sugerem atividade do tipo antidepressiva, relativamente similar à fluoxetina, pois interferiram no comportamento de anedonia, diminuindo significativamente a latência para iniciar a autolimpeza e aumentando o tempo de lambida/autolimpeza. Apenas o OEMP 85 mg/kg não apresentou diferença em relação ao controle no parâmetro tempo de lambida/autolimpeza. Isto pode ter ocorrido pelo menor teor de linalol quando comparado aos outros óleos essenciais.

Entre os ensaios comportamentais para a avaliação de comportamentos do tipo depressivo, o TNF é o mais utilizado nestes estudos pré-clínicos (CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002). No TNF, o comportamento do tipo depressivo é avaliado através do parâmetro tempo de imobilidade, ou seja, quanto maior o tempo de imobilidade, maior é a caracterização de comportamento do tipo depressivo. (PORSOLT; LE PICHON; JALFRE, 1977). Assim, a diminuição significativa deste parâmetro em relação ao controle, no teste do nado forçado, ratificou a atividade do tipo antidepressiva dos óleos testados (maior dose) e do linalol, constatada anteriormente no teste *splash*. No parâmetro número de escaladas, os resultados não apresentaram diferenças significativas, revelando que os óleos essenciais não interferiram na atividade motora dos animais. Portanto, o linalol, por ser o componente majoritário dos óleos essenciais, por estar na mesma proporção em cada um e, assim, ter apresentado resultado similar aos óleos de maior dose, é o responsável pelo efeito do tipo antidepressivo.

Outros estudos corroboram com esses resultados. Entre setembro de 2011 e setembro de 2012, oito pacientes com transtorno depressivo maior e sintomas de ansiedade, insônia e agitação psicomotora foram tratados com cápsulas de óleo de lavanda, a qual é rica em linalol. Neste estudo de casos, a eficácia do óleo de lavanda foi mensurada pela mudança na Escala de Hamilton para depressão (HAM-D 17). Dos oito pacientes tratados com cápsulas de óleo de lavanda, em seis a pontuação total de HAM-D 17 foi reduzida e apenas para os dois pacientes restantes não houve melhora durante o tratamento (FIBLER e QUANTE, 2014).

Em outro estudo, a inalação de óleo essencial de *Coriandrum sativum* L. (coentro), cujo composto majoritário identificado foi o linalol (69,35%), aumentou os comportamentos do tipo ansiolítico e antidepressivo durante os testes labirinto em cruz elevado e nado forçado, respectivamente, e diminuiu o estresse oxidativo em

modelo animal da doença de Alzheimer induzido pelo peptídeo  $\beta$ -amiloide (1-42) (CIOANCA et al. 2014).

Guzmán-Gutiérrez et al. (2012) também avaliou a atividade antidepressiva do linalol no teste do nado forçado. Ele verificou que o linalol, na dose de 100 mg/kg por via intraperitoneal, diminuiu significativamente o tempo de imobilidade de camundongos quando comparados com o controle negativo. E o efeito do linalol foi similar ao controle positivo (imipramina 30 mg/kg). No entanto, o linalol, nessa dose, diminuiu a locomoção espontânea no teste do campo aberto. Isso pode ter ocorrido por ter também alcançado efeito sedativo na dose de 100 mg/kg. Como a dose de linalol, no presente estudo, foi de 30 mg/kg, não houve interferência na locomoção espontânea.

O efeito antidepressivo do linalol também foi relatado no teste de suspensão de calda, onde os animais que receberam R-(-)-linalol, nas doses de 100 e 200 mg/kg, apresentaram diminuição no tempo de imobilidade comparados ao grupo controle (COELHO et al. 2013). Posteriormente, Guzmán-Gutiérrez et al. (2015) avaliou o mecanismo de ação antidepressiva do linalol, através do uso de medicamentos antagonistas de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos. O estudo determinou que o efeito do tipo antidepressivo do linalol ocorre por sua interação com a via serotoninérgica, através de receptores 5-HT<sub>1A</sub> pós-sinápticos. Além disso, o linalol interage com o sistema adrenérgico, através de receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos, inibindo a recaptação de noradrenalina e provocando o aumento da mesma na fenda sináptica e, assim, aliviando sintomas depressivos.

O presente estudo apresenta um aspecto inédito para a atividade antidepressiva do linalol, pois demonstra esta atividade com uma dose de aproximadamente um terço das já descritas na literatura. A quantidade de 30 mg/kg de linalol presente nas doses dos óleos testados e, a dose de linalol administrada isoladamente, apresentaram atividade do tipo antidepressiva sem afetar outros comportamentos e sintomas somáticos.

## **5.5 Avaliação da memória de curta duração**

Os resultados da etapa LB2 no teste da esQUIVA inibitória sugerem que os óleos essenciais e o linalol, nas doses e na via de administração utilizadas, não interferem na retenção de memória de curta duração dos animais, pois não houve

diferenças significativas no tempo de latência para descida da plataforma segura em relação ao controle. Contudo, resultados discrepantes foram descritos na literatura.

Coelho et al. (2011) avaliou os efeitos da administração intraperitoneal de (-)-linalol (50 e 100 mg/kg) em ratos, na formação de memória, utilizando três modelos comportamentais. O (-)-linalol inibiu a retenção de memória de longa duração, mas não interferiu na memória de curta duração durante o teste de reconhecimento de objetos. No teste da esQUIVA inibitória e na habituação a ambiente, tanto a memória de curta quanto à de longa duração foram inibidas.

Vários estudos relatam que o receptor de glutamato N-metil D-Aspartato (NMDA) é crucial na indução de plasticidade sináptica e formação da memória em roedores. Além disso, a administração sistêmica ou intracerebral de bloqueadores de receptor NMDA afetou a formação de memória em testes (IZQUIERDO e MEDINA, 1997; RIEDEL; PLATT; MICHEAU, 2003). Dessa forma, o linalol inibiria a formação de memória, pois modula a ativação do glutamato por ser um antagonista de receptores NMDA (ELISABETSKY e SILVA BRUM, 2003).

Entretanto, um estudo recente de Sabogal-Guáqueta et al. (2016) mostrou que a administração oral de linalol (25 mg/kg), durante três meses, em roedores com um modelo transgênico triplo da doença de Alzheimer, melhorou características histopatológicas da doença e inverteu os déficits cognitivos e emocionais através de um efeito anti-inflamatório. Os resultados da melhora da memória espacial foram identificados no labirinto aquático de Morris. No LCE, houve aumento do número de entradas e no tempo gasto nos braços abertos, o que caracteriza o efeito do tipo ansiolítico do linalol.

Em outro estudo, ratos com demência induzida por escopolamina foram expostos à inalação dos óleos essenciais de *Lavandula angustifolia* Mill e *Lavandula hybrida* Rev. (lavanda), os quais contêm o linalol como um dos componentes majoritários (28,0% e 21,5%). Os óleos essenciais de lavanda sustentaram a formação de memória durante dois modelos de memória espacial, dependentes do hipocampo: labirinto em Y e labirinto radial. As exposições crônicas aos óleos de lavanda também reduziram, de forma significativa, comportamentos do tipo ansiogênicos e do tipo depressivos, nos testes labirinto em cruz elevado e nado forçado, respectivamente. Dessa forma, os óleos de lavanda, ricos em linalol, apresentaram efeito positivo sobre a memória, além dos efeitos do tipo ansiolíticos e antidepressivos (HRITCUA et al. 2012).

Cioanca et al. (2013) avaliou a formação de memória espacial em ratos com doença de Alzheimer induzida pelo peptídeo  $\beta$ -amiloide (1-42), após exposição crônica ao óleo essencial de *Coriandrum sativum* L. (coentro), rico em linalol. Os resultados sugerem que o óleo essencial de coentro tem efeito positivo na retenção de memória, durante os testes labirinto em Y e labirinto radial, por atividade antioxidante e antiapoptótica.

Os resultados distintos descritos na literatura exemplificam o quanto a atividade do linalol, não só na formação de memória, mas em toda atividade sobre o SNC, ainda não é bem entendida. Dessa forma, mais pesquisas devem ser realizadas com o objetivo de tentar elucidar sua atividade e possíveis mecanismos de ação central.

## 6 CONCLUSÃO

Após a realização da análise fitoquímica dos óleos essenciais e da avaliação dos seus efeitos neurocomportamentais em roedores, os resultados sugerem que os óleos de pau-rosa, macacaporanga e catinga-de-mulata apresentam atividade antidepressiva em razão do seu composto majoritário, o linalol, o qual de maneira isolada ratificou esta atividade, sem comprometer a locomoção espontânea e a retenção de memória dos animais tratados.

## REFERÊNCIAS

- AGOSTI, V. **Predictors of remission from chronic depression: a prospective study in a nationally representative sample.** *Compr. Psychiatry*, 2014. 55, 463–467.
- AGUIAR, M.S.S. **Análise do Comportamento Defensivo Induzido pela Microinjeção do Neuropeptídeo Substância P na Matéria Cinzenta Periaquedutal Dorsal de Ratos.** Departamento de Psicologia e Educação, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 1995.
- ALBUQUERQUE U.P.; HANAZAKI, N. **As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas.** *Ver. Bras. Farmacognosia*, 2006. 16, 678–689.
- ALCÂNTARA, J.M.; YAMAGUCHI, K.L.; JUNIOR, V.F.V. **Composição química de óleos essenciais de espécies de Aniba e Licaria e suas atividades antioxidante e antiagregante plaquetária.** *Química Nova*, 2010. 33, 141–145.
- ALMEIDA, R.N.; ARAÚJO, D.A.M.; GONÇALVES, J.C.R.; MONTENEGRO, F.C.; SOUSA, D.P.; LEITE, J.R.; MATTEI, R.; BENEDITO, M.A.C.; CARVALHO, J.G.B.; CRUZ, J.S.; MAIA, J.G.S. **Rosewood oil induces sedation and inhibits compound action potential in rodents.** *J. Ethnopharmacol.*, 2009. 124, 440–443.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2017 Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimer's & Dementia*, 2017. 13, 1–50.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2011.** 2011. Acessado de: <<http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf>> Acesso em: julho, 2016.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer report 2015: the global impact of dementia.** London, UK: Alzheimer's Disease International, 2015. Acessado de: <<https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>> Acesso em: abril, 2017.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).** Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. 5, 155–188.
- APROTOSOAIE, A.C.; HANCIANU, M.; COSTACHE, I.; MIRON, A. **Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties.** *Flavour. Fragr.*, 2014. 29, 193–219.
- ARAÚJO, V.C.; CORRÊA, G.C.; MAIA, J.M.S.; MARX, M.C.; MAGALHÃES, M.T.; SILVA, M.L.; GOTTLIEB, O.R. **Óleos essenciais da Amazônia contendo linalol.** *Acta Amazônica*, 1971. 1, 45–47.

ARCHER, J. **Tests for emotionality in rats and mice: A review.** *Animal Behavior*, 1973. 21, 205–235.

ATANASSOVA-SHOPOVA, S.; ROUSSINOV, K.S.; BOYCHEVA, I. **On certain central neurotropic effects of lavender essential oil. II Communication: studies on the effects of linalool and of terpineol.** *Bulletin of the Institute of Physiology XV*, 1973. 15, 149–156.

BADISHTOV, B.A.; OVERSTREET, D.H.; KASHEVSKAYA, O.P.; VIGLINSKAYA, I.V.; KAMPOV-POLEVOY, A.B.; SEREDENIN, S.B.; HALIKAS, J.A. **To drink or not to drink: open field behavior in alcohol-preferring and nonpreferring rat strains.** *Physiology & behavior*, 1995. 57, 585–589.

BAGETTA, G.; MORRONE, L.A.; ROMBOLÀ, L.; AMANTEA, D.; RUSSO, R.; BERLIOCCHI, L.; SAKURADA, S.; SAKURADA, T.; ROTIROTI, D.; CORASANITI, M. T. **Neuropharmacology of the essential oil of bergamot.** *Fitoterapia*, 2010. 81, 453–461.

BARLOW, D.H. **Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic.** 2nd ed. New York: Guilford Press, 2002. 291–327.

BAXTER, A.J.; VOS, T.; SCOTT, K.M.; FERRARI, A.J.; WHITEFORD, H.A. **The global burden of anxiety disorders in 2010.** *Psychol Med.*, 2014. 44, 1–12.

BELÉM FILHO, I.J. A. **Efeitos neurocomportamentais e no estresse oxidativo da exposição concomitante ao metilmercúrio e etanol em ratas da adolescência à fase adulta.** 2015, 111 f, Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Pará, 2015.

BELMAKER, R.H.; AGAM, G. **Major depressive disorder.** *N. Engl. J. Med.*, 2008. 358, 55–68.

BELLO, D.T. **Neurocognitive deficits and functional outcome in bipolar disorder.** Las Vegas: University of Nevada, 2009. 6–19.

BONNLÄNDER, B.; CAPPuccio, R.; LIVERANI, F.S.; WINTERHALTER, P. **Analysis of enantiomeric linalool ratio in green and roasted coffee.** *Flavour Fragr. J.*, 2006. 21, 637–641.

BROWN, T.A.; CAMPBELL, L.A.; LEHMAN, C.L.; GRISHAM, J.R.; MANCILL, R.B. **Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample.** *J. Abnorm. Psychol.*, 2001. 110, 585–599.

BUCHBAUER, G.; JIROVETZ, L.; JAGER, W.; PLANK, C. DIETRICH H. **Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation.** *J. Pharm. Sci.* 1993. 82, 660–664.

CAL, K.; KRZYZANIAK, M. **Stratum corneum absorption and retention of linalool and terpinen-4-ol applied as gel or oily solution in humans.** *J. Dermatol. Sci.* 2006. 42, 265–267.

CAMMAROTA, M.; BARROS, D.M.; VIANNA, M.R.M.; BEVILAQUA, L.R.M.; COITINHO, A.; SZAPIRO, G.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. **The transition from memory retrieval to extinction**. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2004. 76, 573–82.

CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION. **Return on Investment: Mental Health Promotion and Mental Illness Prevention**. 2011. 1–27.

CHENG, B.H.; SHEEN, L.Y.; CHANG, S.T. **Evaluation of anxiolytic potency of essential oil and S-(p)-linalool from Cinnamomum osmophloeum ct. linalool leaves in mice**. J. Traditional and Complementary Medicine, 2015. 5, 27–34.

CHIOCA, L.R.; ANTUNES, V.D.C.; FERRO, M.M.; LOSSO, E.M.; ANDREATINI, R. **Anosmia does not impair the anxiolytic-like effects of lavender essential oil inhalation in mice**. Life Sci., 2013. 92, 971–975.

CIOANCA, O.; HRITCU, L.; MIHASAN, M.; HANCIANU, M. **Cognitive-enhancing and antioxidant activities of inhaled coriander 2 volatile oil in amyloid  $\beta(1-42)$  rat model of Alzheimer's disease**. Physiology & Behavior, 2013.

CIOANCA, O.; HRITCU, L.; MIHASAN, M.; TRIFAN, A.; HANCIANU, M. **Inhalation of coriander volatile oil increased anxiolytic–antidepressant-like behaviors and decreased oxidative status in beta-amyloid (1–42) rat model of Alzheimer's disease**. Physiology & Behavior, 2014. 131, 68–74.

COELHO, V.; GIANESINI, J.; VON BOROWSKI, R.; MAZZARDO-MARTINS, L.; MARTINS, D.F.; PICADA, J.N.; SANTOS, A.R.; DA SILVA BRUM, L.F.; PEREIRA, P. **(-)-Linalool, a naturally occurring monoterpene compound, impairs memory acquisition in the object recognition task, inhibitory avoidance test and habituation to a novel environment in rats**. Phytomedicine, 2011. 18, 896–901.

COELHO, V.; MAZZARDO-MARTINS, L.; MARTINS, D.F.; SANTOS, A.R.; DA SILVA BRUM, L.F.; PICADA, J.N.; PEREIRA, P. **Neurobehavioral and genotoxic evaluation of (-)-linalool in mice**. J. Nat. Med., 2013. 67, 876–880.

COLLINS, P.Y.; PATEL, V.; JOESTL, S.S.; MARCH, D.; INSEL, T.R.; DAAR, A.S. **Grand challenges in global mental health**. Nature, 2011. 475, 27–30.

COMMITTEE FOR THE UPDATE OF THE GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS. **Guide for the care and use of laboratory animals**. 8ª edição. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

CONRADI, H.J.; ORMEL, J.; DE JONGE, P. **Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study**. Psychol. Med., 2011. 41, 1165–1174.

CORRÊA, M. P. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**. ed. 5. Rio de Janeiro: IBDF, 1974. 626.

CRAGG G.M.; NEWMAN, D.J. **Natural products: a continuing source of novel drug leads.** *Biochim. Biophys. Acta*, 2013. 1830, 3670–3695.

CRUZ, A.P.; FREI, F.; GRAEFF, F.G. **Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze.** *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 1994. 49, 171–176.

CSEKE, L.J.; KAUFMANN, P.B.; KIRAKOSYAN, A. **The biology of essential oils in the pollination of flowers.** *Nat. Prod. Commun.*, 2007. 2, 1199–1336.

CRYAN, J.F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. **Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs.** *Trends in pharmacological sciences*, 2002. 23, 238–45.

DUCKE, A. **lauráceas aromáticas da Amazônia brasileira.** In: *Anais da Reunião Sul-Americana de Botânica*. Rio de Janeiro: Jardim Botânico Ed., 1938. 55–65.

ELISABETSKY, E.; SOUZA, G.P.C.; SANTOS, M.A.C.; SIQUEIRA, I.R.; AMADOR, T.A. **Sedative properties of linalool.** *Fitoterapia*, 1995. 66, 407–414.

ELISABETSKY E.; MARSCHNER J.; SOUZA D. O. **Effects of Linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex.** *Neurochem. Res.*, 1995. 20, 461–465.

ELISABETSKY, E.; BRUM, L.F.S.; SOUZA, D.O. **Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models.** *Phytomedicine*, 1999. 6, 107–113.

ELISABETSKY, E.; SILVA BRUM, L.F. **Linalool as active component of traditional remedies: anticonvulsant properties and mechanisms of action.** *Curare*, 2003. 26, 45–52.

EVANS, W.C. **Trease and Evans' Pharmacognosy.** Edinburgh: Saunders – Elsevier, 2009. 106–116.

FIßLER, M.; QUANTE, A. **A case series on the use of lavender oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety.** *Complementary Therapies in Medicine*, 2014. 22, 63–69.

FIDELIS, C.H.V.; SAMPAIO, P.T.B.; KRAINOVIC, P.M.; AUGUSTO, F.; BARATA, L.E.S. **Correlation between maturity of tree and GC×GC–MS chemical profiles of essential oil from leaves of Aniba rosaeodora Ducke.** *Microchemical Journal*, 2013. 109, 73–77.

FREITAS, A.E.; MACHADO, D.G.; BUDNI, J.; NEIS, V.B.; BALEN, G.O.; LOPES, M.W.; SOUZA, L.F.; DAFRE, A.L.; LEAL, R.B.; RODRIGUES, A.L.S. **Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice.** *Behavioural brain research*, 2013. 237, 176–184.

GAUTHIER, S.; WIRTH, Y.; MOBIUS, H.J. **Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric**

**Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies.** International Journal of Geriatric Psychiatry, 2005. 20, 459–464.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY COLLABORATORS. **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.** Lancet, 2015. 386, 743–800.

GODARD, J.; BARUCH, P.; GRONDIN, S.; LAFLEUR, M.F. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: A 12-month prospective study. Psychiatry Res., 2012. 196, 145–153.

GOMEZ, R.; et al. **Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming.** Brain research, 2003. 968, 281–284.

GOTTILIEB, O.R.; FINEBERG, M.; GUIMARÃES, M.L.; MAGALHÃES, M.T.; MARAVALHAS, M. **Notes on Brazilian Rosewood.** Perfumery and Essential Oil, 1964. 55, 253–257.

GUO, Z. **The modification of natural products for medical use.** Acta Pharmaceutica Sinica B, 2017. 7, 119–136.

GUSTAVSSON, A.; SVENSSON, M.; JACOBI, F.; ALLGULANDER, C.; ALONSO, J.; BEGHI, E.; et al. **Cost of disorders of the brain in Europe 2010.** Eur. Neuropsychopharmacol., 2011. 21, 718–779.

GUZMÁN-GUTIÉRREZ, S.L.; GÓMEZ-CANSINO, R.; GARCIA-ZEBADÚA, J.C.; JIMÉNEZ-PÉREZ, N.C.; REYES-CHILPA, R. **Antidepressant activity of Litsea glaucescens essential oil: Identification of  $\beta$ -pinene and linalool as active principles.** J. Ethnopharmacol., 2012. 143, 673–679.

GUZMÁN-GUTIÉRREZ, S.L.; BONILLA-JAIME, H.; GÓMEZ-CANSINO, R.; REYES-CHILPA, R. **Linalool and  $\beta$ -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway.** Life Sciences, 2015. 128, 24–29.

HAMMER, K.A.; CARSON, C.F.; RILEY, T.V. **Antimicrobial activity of essential oil and other plant extracts.** J. Appl. Microbiol., 1999. 86, 985–990.

HANDLEY, S.L.; MITHANI, S. **Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour.** Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1984. 327, 1-5.

HANDLEY, A. et al. **Movement disorders after stroke.** Age and ageing, 2009. 38, 260–266.

HARDEVELD, F.; SPIJKER, J.; DE GRAAF, R.; NOLEN, W.A.; BEEKMAN, A.T. **Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population.** Acta Psychiatr. Scand., 2010. 122, 184–191.

HEUBERGER, E., REDHAMMER, S., BUCHBAUER, G. **Transdermal absorption of (-)-linalool induces autonomic deactivation but has no impact on ratings of well-being in humans.** *Neuropsychopharmacology*, 2004. 29, 1925–1932.

HOGG, S. **A review of the validity and variability of the elevated plusmaze as an animal model of anxiety.** *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996. 54, 21–30.

HRITCUA, L.; CIOANCA, O.; HANCIANUB, M. **Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats.** *Phytomedicine*, 2012. 19, 529–534.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R.L. **Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components.** *Front. Microbiol.*, 2012. 3, 1–24.

ISINGRINI, E.; CAMUS, V., LE GUIQUET, A.M., PINGAUD, M., DEVERS, S., BELZUNG, C. **Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice.** *Plos. one*, 2010. 5, e10404.

IZQUIERDO I.; MEDINA J.H. **Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures.** *Neurobiol. Learn Mem.*, 1997. 68, 285–316.

JAEGER, J.; BERNS, S.; UZELAC, S.; DAVIS-CONWAY, S. **Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder.** *Psychiatry Res.*, 2006. 145, 39–48.

JIA, J.W.; CROCK, J.; LU, S.; CROCTEAU, R.; CHEN, X.Y. **(3R)-Linalool synthase from *Artemisia annua* L. cDNA isolation, characterization, and wound induction.** *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999. 372, 143–149.

KALUEFF, A.V.; TUOHIMAA, P. **Experimental modeling of anxiety and depression.** *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2004. 64, 439–448.

KARL, T.; PABST, R.; VON HÖRSTEN, S. **Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research.** *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*, 2003. 55, 69–83.

KESSLER, R.C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; MERIKANGAS, K.R.; WALTERS, E.E. **Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National comorbidity survey replication.** *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005. 62, 593–602.

KESSLER, R.C., AMMINGER, G.P., AGUILAR-GAXIOLA, S., ALONSO, J., LEE, S., USTUN, T.B. **Age of onset of mental disorders: a review of recent literature.** *Curr. Opin. Psychiatry*, 2007. 20, 359–364.

- KHAN, A., LEVENTHAL, R.M., KHAN, S., BROWN, W.A. **Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database.** *J. Affect Disord.*, 2002. 68, 183–190.
- KUBITZKI, K.; RENNER, S. **Lauraceae 1 (Aniba and Aiouea).** *Flora Neotropica. Monograph 31.* New York: New York Botanical Garden, 1982. 125.
- KURODA, K.; INOUE, N.; ITO, Y. **Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states.** *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2005. 95, 107–114.
- LAPCZYNSKI, A.; LETIZIA, C.S.; API, A.M. **Addendum to Fragrance material review on linalool.** *Food Chem. Toxicol.*, 2008. 46, 190–192.
- LAWLESS, J. **The encyclopedia of essential oils.** London: Thorsons, 2002.
- LEAL-CARDOSO, J.H.; SILVA-ALVES, K.S.; FERREIRA-DA-SILVA, F.W.; SANTOS-NASCIMENTO, T.; JOCA, H.C.; MACEDO, F.H.; ALBUQUERQUE-NETO, P.M.; MAGALHÃES, P.J.; LAHLOU, S.; CRUZ, J. S.; BARBOSA, R. **Linalool blocks excitability in peripheral nerves and voltage-dependent Na<sup>+</sup> current in dissociated dorsal root ganglia neurons.** *Eur. J. Pharmacol.* 2010. 645, 86–93.
- LEICHSENTRING, F.; STEINERT, C.; HOYER, J. **Psychotherapy versus pharmacotherapy of depression: What's the evidence?** *Psychosom. Med. and Psychother.*, 2016. 62, 190–195.
- LETIZIA C.S; COCCHIARA, J.; LALKO, J.; API, A.M. **Fragrance material review on linalool.** *Food Chem. Toxicol.*, 2003. 41, 943–964.
- LI, JI.; LARREGIEU, C.A.; BENET, L.Z. **Classification of natural products as sources of drugs according to the biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS).** *Chin. J. Nat. Med.*, 2016. 14, 888–897.
- LINCK, V.M.; DA SILVA, A.L.; FIGUEIRO, M.; PIATO, Â.L.; HERRMANN, A.P.; BIRCK, F.D.; CARAMÃO, E.B.; NUNES, D.S.; MORENO, P.R.H.; ELISABETSKY, E. **Inhaled linalool-induced sedation in mice.** *Phytomedicine*, 2009. 16, 303–307.
- LINCK, V.M.; DA SILVA, A.L.; FIGUEIRÓ, M.; CARAMÃO, E.B.; MORENO, P.R.H.; ELISABETSKY, E. **Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice.** *Phytomedicine*, 2010. 17, 679–683.
- LISTER, R.G. **The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse.** *Psychopharmacology*, 1987. 92, 180–185.
- LOBATO, A.M.; RIBEIRO, A.; PINHEIRO, M.F.S.; MAIA, J.G.S. **Atividade antimicrobiana de óleos essenciais da Amazônia.** *Acta Amaz.*, 1989. 19, 355–363.
- LOTUFO, L.V.C.; LUCENA, D.F.; ANDRADE NETO, M.; BEZERRA, J.N.S.; LEAL, L. K.A.M.; SOUSA, F.C.F.; VIANA, G.S.B. **Analgesic, antiinflammatory and central**

**depressor effects of the hydroalcoholic extract and fractions from *Aeollanthus suaveolens*.** Biol. Pharm. Bull., 2004. 27, 821–824.

MABBERLEY, D.J. **The plant-book. A portable dictionary of the higher plants.** Cambridge University Press: Cambridge, 1990. 706.

MAGALHÃES, L.M.S.; ALENCAR, J.C. **Fenologia do pau-rosa (*Aniba duckei* Kostermans), Lauraceae, em Floresta Primária na Amazônia Central.** Acta Amazonica, 1979. 9, 227–232.

MAIA, J.G.S.; ZOGHBI, M.G.B.; ANDRADE, E.H.A. **Plantas aromáticas na Amazônia e seus óleos essenciais.** Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2001. 173.

MAIA, J.G.S., ZOGHBI, M.G.B., ANDRADE, E.H.A. **Essential oils of *Aeollanthus suaveolens* Matt. ex Spreng.** J. Essent. Oil Res., 2003. 15, 86–87.

MAIA, J.G.S.; ANDRADE, E.H.A.; COUTO, H.A.R.; MARX, F.; HENKE, C. **Plant sources of Amazon rosewood oil.** Química Nova, 2007. 30, 1906–1910.

MAIA, C.D.S.F. et al. **Interference of ethanol and methylmercury in the developing central nervous system.** NeuroToxicology, 2009. 30, 23–30.

MARQUES, C.A. **Importância econômica da família Lauraceae.** Lindl. Floresta e Ambiente, 2001. 8, 195-206.

MARTINS, R.L.; SIMÕES, R.C.; RABELO, E.M.; FARIAS, A.L.F.; RODRIGUES, A.B.L.; RAMOS, R.S.; FERNANDES, J.B.; SANTOS, L.S.; ALMEIDA, S.S.M.S. **Chemical Composition, an Antioxidant, Cytotoxic and Microbiological Activity of the Essential Oil from the Leaves of *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng.** Plos One, 2016. 11, e0166684.

MATTOSO, E. **Estudo de Fragrâncias Amadeiradas da Amazônia.** Campinas, SP: Unicamp (Dissertação de Mestrado), 2005. 4–15.

MCINTYRE, R.S.; FILTEAU, M.J.; MARTIN, L.; PATRY, S.; CARVALHO, A.; CHA, D.S.; BARAKAT, M.; MIGUELEZ, M. **Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach.** J. Affect Disord., 2014. 156, 1–7.

MCKIN, D.L.; OLINO, T.M.; PORTA, G.; DIETZ, L.J.; EMSLIE, G.; CLARKE, G. **Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression.** J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 2012. 51, 404–11.

MEIER, S.M.; PETERSEN, L.; MATTHEISEN, M.; MORS, O.; MORTENSEN, P.B.; LAURSEN, T.M. **Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark.** Lancet Psychiatry, 2015. 2, 515–523.

MONTEIRO, S.S.; SIANI, A.C.; GARRIDO, I.S.; RAMOS, M.C.K.V.; AQUINO-NETO, F.R. **Variabilidade química e resolução ótica do linalol no óleo essencial de *Aeollanthus suaveolens* (Lamiaceae).** Fitos, 2005. 1, 58–63.

MOURA, V.M. **Efeito do extrato aquoso de *Aniba fragrans* em modelo de hemorragia causada pelo veneno de *Brthrops jararaca*.** João Pessoa: Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, 2010. 67.

MRAZEK, D.A.; HORNBERGER, J.C.; ALTAR, C.A.; DEGTIAR, I. **A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013.** Psychiatr. Serv., 2014. 65, 977–987.

NAHAS, T.R. **O teste do Campo Aberto.** Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, 2001.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. **Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years.** Journal of natural products, 2007. 70, 461–477.

O'CONNOR, K.A.; ROTH B.L. **Screening the receptorome for plant-base psychoactive compounds.** Life Sci., 2005. 78, 506–511.

OHASHI, S.T.; ROSA, L.S.; SANTANA, J.A. **Brazilian rosewood oil: sustainable production and oil quality management.** Perfumer & Flavorist., 1977. 22, 1–4.

OLIVEIRA, A.S.C.; COSTA, L.M.L; ZOGHBI, M.G.B.; CONCEIÇÃO, C.C.C.; MOTA, M.G.C. **Rendimentos dos principais componentes químicos do óleo essencial de *Aeollanthus suaveolens* (Mart ex. Spreng) em diferentes partes vegetativas.** Manaus: XVIII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, 2004. 513.

ORAFIDIYA, L.O.; AGBANI, E.O.; IWALEWA, E.O.; ADELUSOLA, K.A.A.; OYEDAPO, O.O. **Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. leaf.** Phytomedicine, 2004. 11, 71–76.

OYEMITAN, I.A.; OLAYERA, O.A.; ALABI, A.; ABASS, L.A.; ELUSIYAN, C.A.; OYEDEJI, A.O.; AKANMU, M.A. **Psychoneuropharmacological activities and chemical composition of essential oil of fresh fruits of *Piper guineense* (Piperaceae) in mice.** J. Ethnopharmacol, 2015. 166, 240–249.

PARIHAR, M.S.; HEMNANI, T. **Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions.** Journal of Clinical Neuroscience, 2004. 11, 456–67.

PANDOLFO, P.; PAMPLONA, F.A.; PREDIGER, R.D.; TAKAHASHI, R.N. **Increased sensitivity of adolescent spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention deficit hyperactivity disorder, to the locomotor stimulation induced by the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2.** Eur. J. Pharmacol., 2007. 563, 141–148.

PAREDES, S.A.H., DUVOISIN JR, S.; ALBUQUERQUE, P.M. **Estudo Fitoquímico de *Aniba parviflora* e Seu Potencial Antioxidante.** Florianópolis: XX Congresso

Brasileiro de Engenharia Química, 2015. Anais do XX Congresso Brasileiro de Engenharia Química, 2014. 3780.

PEANA, A.T.; D'AQUILA, P.S.; PANIN, F.; SERRA, G.; PIPPIA, P.; MORETTI, M.D.L. **Antiinflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils**. *Phytomedicine*, 2002. 9, 721–726.

PEANA, A.T.; D'AQUILA, P.S.; CHESSA, M.L.; SERRA, G.; PIPPIA, P.; MORETTI, M.D.L. **(-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain**. *European Journal of Pharmacology*, 2003. 460, 37–41.

PEANA, A.T.; DE MONTIS, M.G.; NIEDDU, E.; SPANO, M.T.; D'AQUILA, P.S.; PIPPIA, P. **Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool**. *European Journal of Pharmacology*, 2004. 485, 165–174.

PEANA, A.T.; MARZOCCO, S.; POPOLO, A.; PINTO, A. **Involvement of adenosine A1 and A2A receptors in (-)-linalool-induced antinociception**. *Life Sciences*, 2006. 78, 719–723.

PELLOW, S.; FILE, S.E. **Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat**. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1986. 24, 525–529.

PERRY, R.; TERRY, R.; WATSON, L.K.; ERNST, E. **Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials**. *Phytomedicine*, 2012. 19, 825–835.

PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. **Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments**. *Nature*, 1977. 266, 730–732.

PREEDY, V.R. (Edit.). **Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety**. London: Academic Press, 2015. 4.

PRICE, S.; PRICE, L. **Aromatherapy for health professionals**. London: Churchill Livingstone, 1999.

PRINCE, M.; BRYCE, R.; ALBANESE, E.; WIMO, A., RIBEIRO, W.; FERRI, C.P. **The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis**. *Alzheimer's Dement.*, 2013. 9, 63–75.

PRUT, L.; BELZUNG, C. **The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review**. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. 463, 3–33.

QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; ALMEIDA J.R.G.S.; LIMA, J.T.; NUNES, X.P.; SIQUEIRA, J.S.; OLIVEIRA, L.E.G.; ALMEIDA, R.N.; ATHAYDEFILHO, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; **Plants with anticonvulsant properties - a review**. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 2008. 18, 798–819.

RATES, S.M.K. **Plants as source of drugs**. *Toxicon*, Oxford, 2001. v. 39, p. 603–613.

RHEBERGEN, D.; BATELAAN, N.M.; DE GRAAF, R.; NOLEN, W.A.; SPIJKER, J.; BEEKMAN, A.T.; PENNINX, B.W. **The 7-year course of depression and anxiety in the general population.** Acta Psychiatr. Scand. 2011. 123, 297–306.

REVILLA, J. **Plantas Úteis da Bacia Amazônica.** Manaus: INPA, 2002.

RICCARDI, C.J.; KORTE, K.J.; SCHMIDT, N.B. **False Safety Behavior Elimination Therapy: A randomized study of abrief individual transdiagnostic treatment for anxiety disorders.** Journal of Anxiety Disorders, 2016.

RIEDEL, G.; PLATT, B.; MICHEAU, J. **Glutamate receptor function in learning and memory.** Behav. Brain Res, 2003. 140, 1–47.

RIZVI, S.J.; PIZZAGALLI, D.A.; SPROULE, B.A.; KENNEDY, S.H. **Assessing anhedonia in depression: potentials and pitfalls.** Neurosc. Biobehav. Rev., 2016. 65, 21–35.

RODGERS, R.J.; DALVI, A. **Anxiety, defence and the elevated plusmaze.** Neurosci. Biobehav. Rev., 1997. 21, 801–10.

RODRIGUES, R.M. **A Flora da Amazônia.** Belém: CEJUP, 1989. 462.

SABOGAL-GUAQUETA, A.M.; OSORIO, E.; CARDONA-GOMEZ, G.P. **Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice.** Neuropharmacology, 2016. 102, 111–120.

SAMPAIO, P.T.B.; FERRAZ, I.D.K.; CAMARGO, J.L.C. **pau-rosa: Aniba rosaeodora Ducke Lauraceae, Manual de sementes da Amazônia.** Manaus: INPA, 2003. 6.

SAMPAIO, L.F.S.; MAIA, J.G.S.; PARIJÓS, A.M.; SOUZA, R.Z.; BARATA, L.E.S. **Linalool from rosewood (*Aniba rosaeodora* Ducke) oil inhibits adenylate cyclase in the retina, contributing to understanding its biological activity.** Phytother. Res., 2012. 26, 73–77.

SARRAZIN, S.; OLIVEIRA, R.; MAIA, J.; MOURÃO, R. **Antibacterial Activity of the Rosewood (*Aniba rosaeodora* and *A. parviflora*) Linalool-rich Oils from the Amazon.** European Journal of Medicinal Plants, 2016. 12, 1–9.

SERRANO-POZO, A.; et al., **Neuropathological alterations in Alzheimer disease,** Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2011. 1, 006189.

SILVA-SANTOS, A.; ANTUNES, A.M.S.; BIZZO, H.R.; D'AVILA, L.A. **Análise técnica, econômica e de tendências da indústria brasileira de óleos essenciais.** Rev. Bras. Pl. Med. 2006. 8, 14.

SILVEIRA, E. L.; ROSA, L.S.; PEROTE, J. R.; SILVEIRA, J.B. **Morfometria dos frutos e sementes e morfologia de plântulas de macacaporanga (*Aniba fragrans* Ducke).** Belém: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 2008. Anais de Congresso UFPA, 2008. 85.

SIMIONATTO, E.; STUKER, C.Z.; SILVA, U.F.; DALCOL, I.I.; PORTO, C. **Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil from *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng.** Química Nova, 2007. 30, 1923–1925.

SINGH, R. **Medicinal Plants: A Review.** Journal of Plant Sciences. Special Issue: Medicinal Plants, 2015. 3, 50–55.

SIQUEIRA, R.J.; et al. **Linalool-rich Rosewood Oil Induces Vago-vagal Bradycardic and Depressor Reflex in Rats.** Phytother. Res., 2013. 28, 42–48.

SONWA, M.M. **Isolation and Structure Elucidation of Essential Oil Constituents. Comparative Study of the Oils of *Cyperus alopecuroides*, *Cyperus papyrus*, and *Cyperus rotundus*.** Ph.D. degree, University of Hamburg, Germany, 2000.

SOTO-VASQUEZ, M.R; ALVARADO-GARCÍA, P.A.A. **Aromatherapy with two essential oils from *Satureja* genre and mindfulness meditation to reduce anxiety in humans.** Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2017. 7, 121–125.

SOUER, J.; MARROT, L.; PEREZ, P.; IRAQUI, I.; KIENDA, G.; DARDALHON, M.; MEUNIER, J.R.; AVERBECK, D.; HUANG, M.E. **Selective cytotoxicity of *Aniba rosaeodora* essential oil toward epidermoid cancer cells through induction of apoptosis.** Mutation Res., 2011. 718, 24–32.

SOUSA, P.J.C.; Fontes Júnior, E.A.; JORGE, F.P.C.; MAIA, J.G.S.; LOBATO, L.R.; Silva, O.P.P. **Análise toxicológica do óleo essencial de *Aeollanthus suaveolens* Mart ex. Spreng.** Belém: Revista Paraense de Medicina, 2003. 17, 18–22.

SOUSA, F.C.F.; MELO, C.T.V.; CITÓ, M.C.O.; FÉLIX, F.H.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; FONTELES M.M.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; VIANA, G.S.B.; **Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais.** Rev. Bras. Farmacogn., 2008. 18, 642–654.

SOUTO-MAIOR, F.N. et al. **Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2011. 100, 259–263.

SOUZA, G.P.C.; GAIESKI, F.; ELISABETSKY, E. **Avaliação da atividade anti-convulsivante de lactonas do óleo essencial de *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng.** Anais do XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 1996. 120.

SOUZA, G.P.C.; ELISABETSKY, E.; NUNES, D.S.; RABELO, S.K.L.; SILVA, M.N. **Anticonvulsant properties of  $\gamma$ -decalactona in mice.** Journal of Ethnopharmacology, 1997. 58, 175–181.

STASHENKO, E.E.; MARTINEZ, J.R. **Sampling flower scent for chromatographic analysis.** J. Sep. Sci. 2008. 31, 2022–2031.

SUDAM. **Extrativismo do pau-rosa (*Aniba duckei* Koster., *Aniba rosaeodora* Ducke)**. Aspectos Sócio-Econômicos: A silvicultura da espécie. Documentos da Amazônia, 1972. 3, 5–55.

SUGAWARA, Y.; HARA, C.; TAMURA, K. **Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools**. *Analyt. Chim. Acta*, 1998. 365, 293–299.

TRANCHIDA, P.Q.; SOUZA, R.C.Z.; BARATA, L.E.S.; MONDELLO, M.; DUGO, P.; DUGO, G.; MONDELLO, L. **Analysis of macacaporanga (*Aniba parviflora*) leaf essential oil by using comprehensive two-dimensional Gas Chromatography combined with rapid-scanning Quadrupole Mass Spectrometry**. *Chromatography Today*, 2008. 95, 5–9.

TUCKER, A.O.; MACIARELLO, M.J. **Essential oil of *Aeollanthus suaveolens* Matt. ex Spreng. (Lamiaceae)**. *J. Essent. Oil Res.*, 2001. 13, 198–199.

UNITED NATIONS. **World Population Ageing 2015**. United Nations, New York, 2015.

UHER, R.; PERLIS, R.; HENIGSBERG, N.; ZOBEL, A.; RIETSCHER, M.; MORS, O. **Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms**. *Psychol. Med.*, 2012. 42, 967–980.

YOUNG, C.K.; WHISHAW, I.Q.; BLAND, B.H. **Posterior hypothalamic 528 nucleus deep brain stimulation restores locomotion in rats with 529 haloperidol-induced akinesia but not skilled forelimb use in pellet 530 reaching and lever pressing**. *Neuroscience*, 2011. 192, 452–458.

ZHANG, N.; ZHANG, L.; FENG, L.; YAO, L. **The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents**. *Phytomedicine*, 2016. 23, 1727–1734.

ZEEF, D.H.; VLAMINGS, R.; LIM, L.W.; TAN, S.; JANSSEN, M.L.F.; JAHANSHAH, A.; HOOGLAND, G.; PRICKAERTS, J.; STEINBUSCH, H.W.M.; YASIN TEMEL, Y. **Motor and nonmotor behaviour in experimental Huntington's disease**. *Behavioural Brain Research*, 2012. 226, 435–439.

WALL, P.M.; MESSIER, C. **Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior**. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2001. 25, 275–86.

WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. **The Open-Field Test: a critical review**. *Psychol. Bull.*, 1976. 83, 482–504.

WILLNER, P. **Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural- neurobiological concordance in the effects of CMS**. *Neuropsychobiology*, 2005. 52, 90–110.

WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL CONSORTIUM IN PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY. **Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders.** Bull World Health Organ., 2000. 78, 413–26.

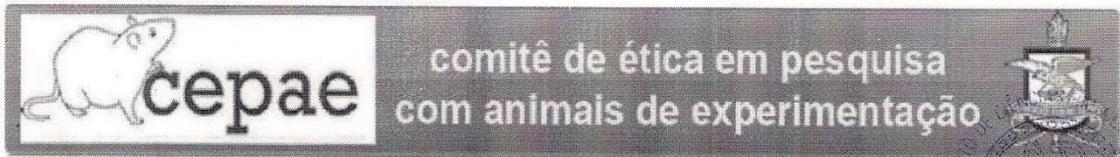
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Relatório sobre a saúde no mundo 2001.** Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world medicines situation 2011.** Traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 14.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health.** 2011. Disponível em <[http://www.who.int/mental\\_health/media/en/382.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/382.pdf)> Acesso em: julho. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health Gap Action Programme for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings.** Genebra, 2016.

## ANEXO A – Parecer do CEPAE



comitê de ética em pesquisa  
com animais de experimentação



**PARECER CEPAE CEPAE 67-2015**

**Projeto: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DO ÓLEO ESSENCIAL DE PAU-ROSA (*Aniba rosaeodora* Ducke) E LINALOL, SEU CONSTITUINTE PRINCIPAL, EM ROEDORES .**

**Coordenador:** Profa. Dra Cristiane do Socorro Ferraz Maia  
**Área Temática:** Farmacologia

**Vigência:** Início: 01/09/2015 a Término: 01/09/2017

O projeto acima identificado foi avaliado pelo Comitê de Ética Em Pesquisa Com Animais de Experimentação da Universidade Federal do Pará (CEPAE). Os procedimentos experimentais utilizados seguem as normas locais e internacionais para tratamento e manipulação de animais de experimentação. Portanto, o CEPAE, através de seu presidente, no uso das atribuições delegadas pela portaria Nº 0276/2015 do Reitor da Universidade Federal do Pará, resolve **APROVAR** a utilização de animais (100 ratos wistar *Rattus norvegicus*) nas atividades do projeto em questão, no período de vigência estabelecido.

As atividades experimentais fora do período de vigência devem receber nova autorização deste comitê.

Belém, 20 de Outubro de 2015

Moisés Hamoy

Presidente do CEPAE-UFPA

Vanessa Jóia de Mello

Vice –Presidente do CEPAE-UFPA