

CAMILA CAROLINA DE MENEZES PATRÍCIO SANTOS

**ESTUDO PSICOFARMACOLÓGICO COMPARATIVO DA FORMA
RACÊMICA, (RS)-(±)-LINALOL, E SEUS ENANTIÔMEROS, (S)-(+)-
LINALOL E (R)-(-)-LINALOL EM CAMUNDONGOS.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA
PROF. DELBY FERNANDES DE MEDEIROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS**

JOÃO PESSOA

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CAMILA CAROLINA DE MENEZES PATRÍCIO SANTOS

**ESTUDO PSICOFARMACOLÓGICO COMPARATIVO DA FORMA
RACÊMICA, (RS)-(±)-LINALOL, E SEUS ENANTIÔMEROS, (S)-(+)-
LINALOL E (R)-(-)-LINALOL EM CAMUNDONGOS.**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Produtos
Naturais e Sintéticos Bioativos do
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Prof. Delby Fernandes de Medeiros da
Universidade Federal da Paraíba, para
obtenção do grau de MESTRE EM
PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS
BIOATIVOS. Área de concentração:
FARMACOLOGIA.**

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida

CO-ORIENTADORA:

Prof^a. Dr^a. Liana Clébia Soares Lima de Moraes

JOÃO PESSOA

2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

CAMILA CAROLINA DE MENEZES PATRÍCIO SANTOS

ESTUDO PSICOFARMACOLÓGICO COMPARATIVO DA FORMA RACÊMICA, (RS)-(±)-LINALOL, E SEUS ENANTIÔMEROS, (S)-(+)-LINALOL E (R)-(-)-LINALOL EM CAMUNDONGOS.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção do grau de MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS. Área de concentração: FARMACOLOGIA.

Aprovada em: 05 / 03 / 2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida
Orientador – UFPB

Prof.^a Dr.^a Liana Clébia Soares Lima de Moraes
Co-Orientadora – UFPB

Prof. Dr. Josemar Sena Batista
Examinador externo – UFS

Prof.^a Dr.^a Márcia Regina Piuvezam
Examinadora interna – UFPB

*Aos meus pais, Paulo Luis dos Santos e
Maria Gorett de Menezes Patrício Santos,
razão da minha vida, exemplos de amor,
coragem, força e perseverança.
Amo Vocês Incondicionalmente!*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por toda minha existência, por me proporcionar serenidade e paciência nos momentos mais decisivos da minha vida.

A toda minha **Família**, pelos momentos de alegria e união e por sempre torcerem por mim.

Ao Prof. Dr. **Reinaldo Nóbrega de Almeida**, meu orientador, que acreditou em mim, exemplo de sabedoria, serenidade, competência e dedicação.

A Dr^a. **Liana Clébia Soares Lima de Moraes**, minha co-orientadora, não só pelos valiosos ensinamentos, mas principalmente pela amizade, companheirismo e alegria contagiante.

Ao Dr. **Damião Pergentino de Sousa**, pela colaboração direta e fornecimento da substância estudada.

A todos os professores do Curso de Pós-graduação, pelos ensinamentos científicos e pelo incentivo.

A todos os amigos de turma do mestrado, em especial, aos meus queridos amigos, **Adriana Oliveira, Aline Macedo, Vanine Mota, Vivianne Medeiros, Marcela Rodrigues, Gabriela Lemos, Danielle Serafim, Ana Cláudia e Steno Lacerda**, pela união e amizade conquistada.

Aos meus amigos do laboratório, **André Pinho, Franklin Nóbrega, Rubens Benedito e Fernando Oliveira**, que me proporcionaram momentos de aprendizado e muito companheirismo.

Às doutorandas, **Marilene Rocha e Leandra Gomes**, pelos ensinamentos e pelo carinho que me demonstraram nesta fase da minha vida.

Aos demais colegas do laboratório, **Maria Raquel Vitorino, Maria Clécia Sena, Flávia Souto Maior, Nayana Gondin, Kyldare, Guilherme, Bruno Vinícius** pela colaboração e pela amizade proporcionada.

Ao Coordenador do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Prof. Dr. **José Maria Barbosa-Filho**, pelo tratamento cordial.

A **Luis Cordeiro** e **Adriano Silva**, pela disponibilidade e apoio técnico imprescindível na execução deste trabalho.

A **José Crispim Duarte**, meu "amiguinho", uma pessoa fundamental nessa minha caminhada. Muito obrigada pelo carinho e dedicação.

A todos os **funcionários** do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e à secretária da Pós-graduação **Tânia Maria Araújo**, pelos serviços prestados.

Ao Biotério Prof. Dr. Thomas George do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica pelo fornecimento dos animais.

Desejo também deixar registrado meu respeito a todos os animais utilizados durante a realização dos testes.

Ao CAPES, pelo apoio financeiro.

A todos que acreditaram e torceram por mim.

"É exatamente a vida, que, aguçando nossa curiosidade, leva-nos ao conhecimento; é o direito de todos à vida que nos faz solidários; é a opção pela vida que nos torna éticos."

(Paulo Freire)

RESUMO

O linalol é um monoterpeno presente em mais de 200 espécies de plantas, ocorrendo naturalmente nas formas racêmica, (RS)-(±)-linalol, e enantioméricas, (S)-(+)-linalol e (R)-(-)-linalol. O linalol apresenta várias atividades farmacológicas sobre o SNC, entre elas, sedativa, hipnótica e anticonvulsivante. Tendo em vista o comprovado efeito da forma racêmica, o presente trabalho realizou um estudo psicofarmacológico comparativo em camundongos com as três formas do linalol, investigando qual dos enantiômeros tem maior relação com o efeito da forma racêmica. Na Triagem Farmacológica Comportamental, observaram-se algumas alterações comportamentais semelhantes a drogas depressoras do SNC, sendo mais intensas nos animais tratados com (R)-(-)-linalol ou (RS)-(±)-linalol. Caracterizou-se melhor esses resultados no Teste do Campo Aberto, onde o (R)-(-)-linalol e o (RS)-(±)-linalol (100 e 150 mg/kg) diminuíram significativamente a ambulação e a quantidade de levantar, sugerindo que o efeito sedativo da forma racêmica está significativamente relacionado ao seu enantiômero (R)-(-)-linalol. O (RS)-(±)-linalol (100 mg/kg) e o (R)-(-)-linalol (150 mg/kg) causaram redução significativa do tempo de permanência dos animais na barra giratória no Teste do Rota-rod. Na avaliação da atividade ansiolítica, os animais tratados com o (S)-(+)-linalol (100 mg/kg) apresentaram alterações indicativas de efeito ansiolítico, caracterizadas por aumento no número de entradas e no tempo de permanência nos braços abertos, enquanto que o (R)-(-)-linalol (100 e 150 mg/kg) e o (RS)-(±)-linalol (150 mg/kg) apenas reduziram o número de entradas nos braços fechados, sendo que nestes últimos, a sedação pode ter interferido com a atividade locomotora desses animais. Na avaliação da atividade anticonvulsivante, evidenciou-se uma proteção contra as convulsões induzidas pelo Pentilenotetrazol causada, principalmente, pelo (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol (300 mg/kg), onde a percentagem de proteção foi a mesma para estas duas formas. Houve também um aumento da latência para o início das convulsões, sendo que na dose de 100 mg/kg apenas o (RS)-(±)-linalol aumentou significativamente; na dose de 200 mg/kg, o (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol e na dose de 300 mg/kg os três aumentaram a latência de forma significativa. No Teste do Eletrochoque Auricular, houve uma proteção e uma redução na duração das convulsões nos animais tratados com as três formas de linalol indistintamente (200 e 300 mg/kg), sendo que o (RS)-(±)-linalol protegeu 100% os animais contra as convulsões (300 mg/kg). O (R)-(-)-linalol e o (RS)-(±)-linalol promoveram proteção para o desenvolvimento das convulsões induzidas pela Picrotoxina, observando-se aumento da latência para o início das convulsões com o (RS)-(±)-linalol (200 mg/kg), enquanto que na dose de 300 mg/kg esse aumento foi provocado pelos três linalóis. Portanto, a partir dos dados experimentais obtidos, é possível inferir que o efeito psicofarmacológico, particularmente nas atividades ansiolítica e anticonvulsivante, do (RS)-(±)-linalol está relacionado principalmente com o seu enantiômero (R)-(-)-linalol.

PALAVRAS-CHAVE: Linalol, Monoterpeno, Óleo essencial, Atividade ansiolítica, Atividade anticonvulsivante.

ABSTRACT

Linalool is a monoterpene present over 200 species of plants, occurring naturally in the racemate form, (RS)-(\pm)-linalool, and two enantiomers forms, (S)-(+)-linalool and (R)-(-)-linalool. Linalool possesses several pharmacological activities on the CNS, such as sedative, hypnotic and anticonvulsant. In view of the proven effect of the racemic form, the present work performed psychopharmacology comparative study in mice, using three linalool's forms, to investigate which enantiômero has major relation with the effect of the racemic form. In the Behavioral screening, was observed some alterations of behavior similar to the depressant drugs of the CNS, with more intensity alterations in the animals treated with (R)-(-)-linalool and (RS)-(\pm)-linalool. It is better characterized these results in the Open field test, where (R)-(-)-linalool and (RS)-(\pm)-linalool (100 and 150 mg/kg) caused a significant decrease of the ambulation and rearing, suggesting that the sedative effect of the racemic form is significantly related to the enantiômero (R)-(-)-linalool. (RS)-(\pm)-linalool (100 mg/kg) and (R)-(-)-linalool (150 mg/kg) caused significant decrease of the time of permanence of the animals in the revolving bar, in the Rota-rod test. In evaluation of the anxiolytic activity, the animals treated with (S)-(+)-linalool (100 mg/kg) presented alterations that show an anxiolytic effect characterized by increasing in the number of entries and the time spent into open arms, and (R)-(-)-linalool (100 and 150 mg/kg) and (RS)-(\pm)-linalool (150 mg/kg) only decreased the number of entries into closed arms. Nevertheless, the sedation may have interfered with the locomotive activity of these animals. In the evaluation of anticonvulsant activity, showed a protection against seizures induced by PTZ injection caused mainly by (R)-(-)-linalool and (RS)-(\pm)-linalool (300 mg/kg), which the protection percentage was similar. It had also an increase of the latency to seizures onset, in the dose of 100 mg/kg, only (RS)-(\pm)-linalool significant increased; in the dose of 200 mg/kg, (R)-(-)-linalool and (RS)-(\pm)-linalool and in the dose at 300 mg/kg of the three linalools forms increased significantly the latency. In the MES test, it had a protection and a decreased in the duration of the convulsions in animals treated with three linalools forms (200 and 300 mg/kg); (RS)-(\pm)-linalool protected 100% of the animals from seizures (300 mg/kg). The (R)-(-)-linalool and (RS)-(\pm)-linalool protected from seizures induced by PIC, observing enhanced of latency to seizures onset with (RS)-(\pm)-linalool (200 mg/kg), while in dose of 300 mg/kg, this enhanced was provoked by three linalools. Therefore, taken into account all the results it is possible to infer that the psychopharmacology effect, particularly in the anxiolytic and anticonvulsant activities of (RS)-(\pm)-linalool it is related mainly with this enantiômero (R)-(-)-linalool.

KEY-WORDS: Linalool, Monoterpene, Essential oil, Anxiolytic activity, Anticonvulsant activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A – Estrutura química do isopreno.....	30
Figura 1B – Estrutura química do monoterpene.....	30
Figura 1C – Estrutura química do sesquiterpene.....	30
Figura 2A – Estrutura química do mentol.....	31
Figura 2B – Estrutura química da α,β -epóxi-carvona.....	31
Figura 3 – Estrutura química de 2-bromobutano e seus enantiômeros.....	32
Figura 4 – Ilustração da propagação da luz em um polarizador.....	33
Figura 5 – Estrutura química de (RS)-(\pm)-Linalol.....	36
Figura 6A – Estrutura química de (S)-(+)-Linalol.....	38
Figura 6B – Estrutura química de (R)-(-)-Linalol.....	38
Figura 7 – Camundongo Suíço macho e albino, em detalhe.....	46
Figura 8A – Visão frontal do aparelho do Campo Aberto.....	48
Figura 8B – Detalhe do piso da arena do Campo Aberto.....	48
Figura 9 – Aparelho do Rota-rod.....	49
Figura 10 – Aparelho do Labirinto em Cruz Elevado.....	49
Figura 11 – Aparelho do Eletrochoque Auricular Máximo.....	50
Figura 12 – Resumo esquemático do Estudo Comparativo Psicofarmacológico dos Linalóis em camundongos.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	–	Protocolo utilizado na Triagem Farmacológica Comportamental.....	53
Quadro 2	–	Principais alterações comportamentais observadas em camundongos decorrentes da administração de (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol.....	61
Quadro 3	–	Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(\pm)-Linalol e Diazepam durante o Teste das convulsões induzidas quimicamente pelo Pentilenotetrazol.....	73
Quadro 4	–	Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(\pm)-Linalol e Fenitoína durante o Teste das convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular.....	75
Quadro 5	–	Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(\pm)-Linalol e Diazepam durante o Teste das convulsões induzidas quimicamente pela Picrotoxina.....	77

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre a Ambulação no Teste do Campo Aberto em camundongos.....	63
Gráfico 2 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre o <i>Rearing</i> no Teste do Campo Aberto em camundongos.....	64
Gráfico 3 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre o tempo de <i>Grooming</i> no Teste do Campo Aberto em camundongos.....	65
Gráfico 4 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre a Defecação no Teste do Campo Aberto em camundongos.....	66
Gráfico 5A –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 50 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod.....	67
Gráfico 5B –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 100 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod.....	68
Gráfico 5C –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 150 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod.....	68
Gráfico 6 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol no Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Braços Abertos). (A) Número de entradas e (B) Tempo de permanência (seg).....	70
Gráfico 7 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol no Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Braços Fechados). (A) Número de entradas e (B) Tempo de permanência (seg).....	71
Gráfico 8 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas quimicamente pelo Pentilenotetrazol em camundongos.....	73

Gráfico 9 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo em camundongos.....	75
Gráfico 10 –	Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas quimicamente pela Picrotoxina em camundongos.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-HT_{1A}	Receptor serotoninérgico – subtipo 1A
AINE	Antiinflamatório não esteroidal
ANOVA	Análise de variância
BTG	Biotério Prof. Dr. Thomas George
BZD	Benzodiazepínicos
C3	Carbono 3
Cl⁻	Íon cloreto
DAEs	Drogas antiepilépticas
DL₅₀	Dose letal 50%
Dr.	Doutor
Dr^a.	Doutora
e. p. m.	Erro padrão da média
EAM	Eletrochoque Auricular Máximo
et al	e colaboradores
GABA	Ácido gama amino butírico
GABA_A	Receptor de ácido gama amino butírico tipo A
i.p.	Intraperitoneal
K⁺	Íon potássio
LTF	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
Na⁺	Íon sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
OEs	Óleos essenciais
PIC	Picrotoxina
Prof.	Professor
PTZ	Pentilenotetrazol
r. p. m.	Rotações por minuto
seg	Segundo
SNC	Sistema Nervoso Central
Tween 80	Polioxetileno Sorbitano Monoleato
UFPB	Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO	18
II – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
2.1 Considerações gerais sobre Psicotrópicos.....	23
2.1.1 Drogas Ansiolíticas.....	23
2.1.2 Drogas Antiepilépticas.....	26
2.2 Considerações Gerais sobre os Óleos Essenciais.....	29
2.3 Considerações Gerais sobre Enantiômeros.....	31
2.4 Considerações Gerais sobre o Linalol.....	36
III – OBJETIVOS	44
IV – MATERIAL	46
4.1 Animais.....	46
4.1.1 Condições experimentais.....	46
4.2 Substâncias utilizadas.....	47
4.3 Obtenção dos Linalóis.....	47
4.4 Aparelhagem.....	48
4.4.1 Aparelho do Campo Aberto.....	48
4.4.2 Aparelho do Rota-rod.....	48
4.4.3 Aparelho do Labirinto em Cruz Elevado.....	49
4.4.4 Aparelho do Eletrochoque Auricular Máximo.....	50
V – MÉTODOS	51
5.1 Avaliação Preliminar da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central....	52
5.1.1 Triagem Farmacológica Comportamental.....	52
5.2 Avaliação Geral da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central.....	54
5.2.1 Teste do Campo Aberto.....	54
5.2.2 Teste do Rota-rod.....	54
5.3 Avaliação da Atividade Psicodepressora.....	55
5.3.1 Avaliação da Atividade Ansiolítica.....	55
5.3.1.1 Teste do Labirinto em Cruz Elevado.....	55
5.3.2 Estudo da Atividade Anticonvulsivante.....	56
5.3.2.1 Teste das convulsões induzidas pelo Pentilenotetrazol....	56
5.3.2.2 Teste das convulsões induzidas pelo Eletrochoque.....	57

5.3.2.3 Teste das convulsões induzidas pela Picrotoxina.....	57
5.4 Análise Estatística.....	58
VI – RESULTADOS	60
6.1 Avaliação Preliminar da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central....	60
6.1.1 Estudo Comparativo dos Linalóis na Triagem Farmacológica Comportamental.....	60
6.2 Avaliação Geral da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central.....	63
6.2.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Campo Aberto.....	63
6.2.2 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Rota-rod.....	67
6.3 Avaliação da Atividade Psicodepressora.....	69
6.3.1 Avaliação da Atividade Ansiolítica.....	69
6.3.1.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Labirinto em Cruz Elevado.....	69
6.3.2 Avaliação da Atividade Anticonvulsivante.....	72
6.3.2.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pelo Pentilenotetrazol.....	72
6.3.2.2 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo.....	74
6.3.2.3 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pela Picrotoxina.....	76
VII – DISCUSSÃO	79
VIII – CONCLUSÕES	89
REFERÊNCIAS	91

Introdução

I – INTRODUÇÃO

As principais doenças que acometem a população no século XXI, provavelmente, são diferentes daquelas que receberam a maior parte dos recursos médicos durante os últimos 100 anos. À medida que a mortalidade específica de cada faixa etária diminui constantemente, ocorre um desvio dos distúrbios infecciosos agudos e dos distúrbios nutricionais em favor dos distúrbios mais crônicos, associados ao estilo de vida. A morbidade psiquiátrica é comum entre os pacientes no cenário ambulatorial médico geral nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos, sendo os diagnósticos mais frequentes a depressão, o transtorno de ansiedade generalizada, os transtornos somatoformes, o abuso de substâncias e os transtornos de personalidade (SCHIFFER, 2005).

A natureza oferece, através das plantas, um recurso de inigualável riqueza e potencial terapêutico para inúmeras enfermidades e distúrbios que acometem os seres humanos, inclusive para as doenças com manifestações neurológicas e distúrbios psiquiátricos (ALMEIDA et al., 1999; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002).

Desse modo, a Fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que vem crescendo nesses últimos anos, ao ponto que o mercado mundial de fitoterápico tem girado em torno de 22 bilhões de dólares (PINTO et al., 2002; BRAGGIO, 2003). É importante mencionar que a maioria da população dos países em desenvolvimento utiliza as plantas medicinais para satisfazerem suas necessidades em saúde, sendo frequentemente empregados em serviços primários e atendimento básico em saúde. Em ambas as situações, para pessoas que moram em regiões de difícil acesso, caracterizado pelo único serviço de saúde disponível, e para pessoas que vivem em regiões pobres, os quais se mostram como únicos remédios disponíveis, as plantas medicinais têm tido ampla utilização. Mesmo em áreas onde os medicamentos modernos estão disponíveis, o interesse pela Fitoterapia aumentou rapidamente nos últimos anos (MELLO, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a importância de se incorporar à saúde pública os princípios, recursos e técnicas da medicina natural, que apresenta baixo custo quando comparada à indústria farmacêutica tradicional (REVILLA, 2004) e estimula o uso das plantas medicinais principalmente pela população de países pobres, embora recomende cuidados especiais no seu uso,

pela distribuição de manuais para orientar estudos científicos que confirmem sua segurança e eficácia clínica (CALIXTO, 2001).

O interesse pelos extratos de plantas utilizadas na medicina popular aumentou, através de estudos de diferentes efeitos farmacológicos, na tentativa de conseguir novos compostos com menos efeitos indesejáveis do que os fármacos já existentes. Apesar do uso tradicional e do elevado consumo de plantas medicinais, é necessário conhecer a dose eficaz e aquela que produz toxicidade, sendo, dessa forma, fundamental o estudo farmacodinâmico e toxicológico padronizado. O estudo farmacológico pré-clínico de um produto natural comprova a eficácia e a toxicidade das plantas visando os seus benefícios para uso humano. Além disso, traçam o perfil dos efeitos colaterais, relacionando esses efeitos às doses e a um possível mecanismo de ação em várias espécies de animais de experimentação (LAPA et al., 2003).

Numerosas plantas medicinais têm reconhecidas atividades no SNC e elas têm, no mínimo, um potencial hipotético que afeta condições crônicas tais como ansiedade, depressão, cefaléias ou epilepsia, que não respondem bem aos tratamentos convencionais (PHILLIPSON, 2001; CARLINI, 2003; BLANCO et al., 2007).

Para o tratamento da ansiedade, desde os tempos antigos, algumas plantas têm sido usadas como alternativa terapêutica, destacando-se entre elas, a *Passiflora incarnata* L. (maracujá), *Valeriana officinalis* L. (valeriana) e *Piper methysticum* (kava-kava) com propriedades sedativas e ansiolíticas comprovadas (CARLINI, 2003). As plantas medicinais são também muito utilizadas para alívio da dor, como por exemplo, *Papaver somniferum* (papoula), Aloe vera (babosa) e *Lippia alba* (erva-cidreira) (ALMEIDA; NAVARRO; BARBOSA-FILHO, 2001). Para o tratamento da epilepsia são indicadas as folhas de *Aloysia triphyla* (erva-luísia), e *Lippia citriodora* Kunth (salva-limão) (FRANCO; FONTANA, 2002); os chás de *Ptychopetalum olacoides* Benth. (muirapuama), *Uncaria tomentosa* (unha de gato) e *Copaifera officinalis* L. (copaíba) (REVILLA, 2004); as folhas de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) e folhas e flores de *Chysanthemum parthenium* (L.) Bern. (artemísia) (MARTINS et al., 1998).

Tendo em vista a alta incidência de efeitos adversos causados com o uso de medicamentos para o tratamento psiquiátrico, este é um dos fortes motivos da atual busca de novas alternativas de medicamentos mais eficazes, com

reduzidos efeitos tóxicos e baixo custo, principalmente envolvendo produtos de origem sintética, semi-sintética e natural. Neste último caso, os óleos essenciais têm surgido com destaque, considerando vários resultados promissores obtidos com algumas amostras desses produtos de plantas aromáticas.

O poder curativo das plantas aromáticas já era conhecido há mais de seis mil anos pelos egípcios e esse conhecimento se expandiu, através dos séculos, em diferentes culturas e constitui, atualmente, a base da utilização dos óleos essenciais com os mais diversificados fins terapêuticos (NUNES, 1996; ALMEIDA; MOTTA; LEITE, 2003).

Os óleos essenciais (OEs) são produtos naturais que exibem uma variedade de propriedades biológicas, tais como analgésica (ALMEIDA; NAVARRO; BARBOSA-FILHO, 2001), ansiolítica (UMEZU et al., 2002; ALMEIDA et al., 2004) e anticonvulsivante (ALMEIDA; MOTA; LEITE, 2003). Estes efeitos são atribuídos aos monoterpenos, os quais são os maiores componentes químicos dos OEs (VIANA et al., 2000; DE SOUSA et al., 2006a).

O linalol, um monoterpeno álcool acíclico, encontrado numa diversidade de espécies aromáticas, apresenta inúmeras propriedades farmacológicas, entre elas, atividades sobre o SNC, tais como sedativa e anticonvulsivante (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995; ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995; BARROS; ELISABETSKY, 1996). Também ocorrem na natureza duas formas enantioméricas do Linalol: o (S)-(+)-linalol e (R)-(-)-linalol, tendo este último, comprovada atividade antinociceptiva (PEANA et al., 2003, 2004a, 2004b).

A avaliação farmacológica dos compostos quirais numa fase inicial da pesquisa, pode resultar na seleção de um isômero puro. Este processo de seleção pode maximizar o potencial para uma atividade específica e minimizar o potencial para causar efeitos adversos.

Diante da necessidade da descoberta de alternativas farmacológicas para o controle de diversas patologias que comprometem o SNC, e diante dos resultados promissores obtidos com o estudo da forma racêmica do monoterpeno linalol sobre a atividade anticonvulsivante e ansiolítica, o presente trabalho realizou um estudo psicofarmacológico comparativo com as três formas do linalol: (RS)-(\pm)-linalol, (S)-(+)-linalol e (R)-(-)-linalol, buscando evidenciar, por meio de experimentos com camundongos, a relação entre o racemato e seus enantiômeros.

Pesquisas bibliográficas realizadas foram fatores preponderantes para a realização deste trabalho, uma vez que não há na literatura estudos comparativos com os linalóis, nesta amplitude.

A princípio, foi realizada uma triagem farmacológica comportamental comparativa, seguindo-se dos testes gerais que possibilitaram a caracterização de cada forma do linalol, demonstrando-se o efeito depressor central dessas substâncias, de modo que houve uma relação mais específica da forma racêmica com seu enantiômero (R)-(-)-linalol.

Para uma maior complementação desse estudo comparativo, seguiu-se com a realização de metodologias mais específicas para caracterizar o efeito de cada forma do linalol nas atividades ansiolítica e anticonvulsivante.

Dessa forma, o presente trabalho objetiva contribuir para a pesquisa científica no que se refere à investigação farmacológica em modelos animais de uma nova molécula bioativa originada de um composto natural, investigando-se a enantioseletividade do linalol, na perspectiva de elaboração de um novo agente farmacológico desprovido de efeitos adversos graves e que possa se tornar futuro fármaco com atividade no SNC, em especial com atividade ansiolítica e/ou anticonvulsivante.

Fundamentação Teórica

II – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Considerações Gerais sobre Psicotrópicos

Há milênios, são conhecidas substâncias químicas que exercem seus efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) e que, de alguma forma, promovem modificações comportamentais, no humor ou nos aspectos emocionais, sendo hoje denominadas drogas psicoativas ou psicotrópicas, empregadas para tratar ou aliviar doenças psíquicas desde meados de 1950 (ALMEIDA; BARBOSA-FILHO, 2006).

De acordo com Almeida e Barbosa-Filho (2006), as drogas psicotrópicas podem ser classificadas em:

- Psicoanalépticos (estimulantes da atividade do SNC), que inclui as drogas que excitam o psiquismo, tais como: agentes convulsivantes, drogas inibidoras do apetite, estimulantes da vigília, estimulantes maiores e menores e drogas antidepressivas;
- Psicolépticos (depressores da atividade do SNC). Neste grupo estão inseridos os neurolépticos (antipsicóticos), hipnóticos, ansiolíticos, analgésicos opióides, álcoois, anestésicos gerais e anticonvulsivantes;
- Psicodislépticos (alucinógenos ou perturbadores da atividade do SNC). As drogas compreendidas nesta classe não têm uso terapêutico. Podem ser: alucinógenos verdadeiros (ex: ecstasy, LSD e heroína) e alucinógenos secundários (ex: atropina e escopolamina);
- Parapsicotrópicos, que correspondem aos medicamentos que não apresentam um perfil adequado a nenhuma das classes anteriores. São eles: estabilizadores do humor, drogas para o tratamento do alcoolismo e drogas antiparkinsonianas.

2.1.1 Drogas Ansiolíticas

Os distúrbios de ansiedade constituem a maior prevalência entre as várias doenças psiquiátricas na população em geral (SILVA; LEITE, 2000).

A ansiedade e o medo freqüentemente induzem, de forma adicional, a essas ocorrências psicológicas: aumento da tensão muscular, disfunção do sistema nervoso autônomo, com aumento da freqüência cardíaca, força de contração e batimentos cardíacos, alterações respiratórias, hipersecreção gástrica e urgências de micção e defecação (GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

A psicoterapia tem sido considerada como uma das formas mais eficientes de tratamento da ansiedade a longo prazo. Porém, as drogas ansiolíticas são empregadas com sucesso no alívio dos estados de ansiedade aguda e uma criteriosa associação desses medicamentos com os recursos psicoterápicos tem proporcionado os melhores resultados (GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

O termo “ansiolítico” é designado aos agentes farmacológicos empregados no tratamento da ansiedade patológica, promovendo o alívio dos sintomas sem interferir excessivamente com outras funções cerebrais. Fazem parte deste grupo de medicamentos os benzodiazepínicos (BZDs) e várias outras classes de drogas, entre elas a dos barbitúricos e azaspironas (LEITE; SIQUEIRA, 2006).

Os BZDs (ex: diazepam) constituem o grupo mais importante de fármacos para o tratamento da ansiedade e eles estão entre as drogas mais comumente prescritas para esta patologia (LADER; MORTON, 1991; GRUNDMAN et al., 2007). Quando os BZDs se ligam à subunidade do complexo receptor GABA, promovem uma alteração conformacional no receptor, provocando o aumento da afinidade entre o GABA (ácido gama-aminobutírico) e o sítio receptor correspondente, o que, por sua vez, aumenta a possibilidade de ligação do GABA. Assim, os BZDs são os moduladores alostéricos do GABA e o resultado final é o aumento da hiperpolarização da célula, com abertura dos canais de cloreto (Cl⁻), o que favorece as funções inibitórias neuronais (FOGELMAN; GREENBLATT, 2000; SONAVANE et al., 2002).

Os BZDs são usados, principalmente, para tratar os estados de ansiedade aguda, mas seu uso está declinando em favor dos antidepressivos, combinados com terapias comportamentais em casos mais severos. Além disso, os BZDs reduzem o tônus muscular por uma ação central, que é independente do seu efeito sedativo. Esse efeito relaxante pode, portanto, ser útil clinicamente, uma vez que o aumento do tônus muscular ocorre em estados de ansiedade (RANG et al., 2004).

Com exceção do alprazolam, os BZDs não têm efeitos antidepressivos. Todos eles têm atividade anticonvulsivante em testes com animais de experimentação. São muito eficazes contra as convulsões induzidas quimicamente pelo pentilenotetrazol, bicuculina e fármacos semelhantes. No entanto, não são eficazes contra as convulsões induzidas eletricamente e pela estricnina. A seletividade de ação é explicável pelo fato de que os BZDs potencializam a ação do GABA, mas não da glicina (alvo da estricnina).

Os efeitos indesejáveis causados pelos BZDs compreendem os efeitos colaterais no decurso do uso terapêutico, tais como: sonolência, amnésia, coordenação motora prejudicada, efeitos tóxicos resultantes de superdosagem aguda (quando associados com outros depressores do SNC podem causar depressão respiratória severa, com risco de morte), tolerância e dependência (com aumento dos sintomas de ansiedade, juntamente com tremores e tontura) (RANG et al., 2004).

Outra classe de medicamentos usados no tratamento da ansiedade são os barbitúricos, depressores não-seletivos do SNC que produzem efeitos que vão da sedação e redução da ansiedade à inconsciência e morte por falência respiratória e cardiovascular, em doses excessivas. O pentobarbital e os barbitúricos típicos semelhantes com duração de ação de 6-12 horas são ainda ocasionalmente usados como ansiolíticos e hipnóticos, mas têm margem de segurança menor do que os BZDs (RANG et al., 2004).

Os barbitúricos atuam potencializando a ação do GABA, mas se ligam a um sítio diferente dos BZDs no receptor GABA_A e sua ação é menos específica (PRUT; BELZUNG, 2003).

Além do risco iminente de superdosagem, as principais desvantagens dos barbitúricos incluem a indução de tolerância e dependência, bem como a interação medicamentosa potencialmente problemática, devido a sua influência sobre a síntese do citocromo P-450 e das enzimas de conjugação (RANG et al., 2004).

O reconhecimento de efeitos ansiolíticos de agentes não-BZDs, tais como as azaspironas (ex: buspirona), agonistas parciais dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}), também têm aplicação na terapêutica (KUNOVAC; STAHL, 1995; GRUNDMAN et al., 2007). A buspirona e seus agentes correlatos

interagem, ainda, com outros sistemas neurotransmissores, tais como o dopaminérgico e o noradrenérgico (LOWRY et al., 2005; GRUNDMAN et al., 2007).

Diferente dos BZDs, a buspirona não causa sedação ou incoordenação motora e também efeitos da abstinência não têm sido relatados. Seus principais efeitos colaterais são náuseas, tonturas, cefaléia e agitação (RANG et al., 2004).

2.1.2 Drogas Antiepilépticas

As epilepsias caracterizam-se por alterações crônicas, recorrentes e paroxísticas na função neuronal, decorrentes de anormalidade na atividade elétrica cerebral. A disfunção neurológica na sua fase aguda é chamada de crise epiléptica, a qual, dependendo da área cerebral envolvida, pode manifestar-se através de distúrbios de cognição ou consciência, movimentos involuntários, automatismos de comportamento ou manifestações autonômicas, sensoriais e psíquicas (COSTA et al., 1992; SHNEKER, FOUNTAIN, 2003).

O evento mais dramático de alguns quadros de epilepsia é a convulsão, estando associado à atividade hipsincrônica e repetitiva de um grupamento neuronal do córtex cerebral, cuja distribuição anatômica e duração de sua atividade determinam a natureza da crise (AVANZINI, FRANCESCHETTI, 2003).

Uma droga antiepiléptica (DAE) pode ser definida como uma droga que, quando administrada por um período prolongado, diminui a incidência e/ou severidade da ocorrência das convulsões em pacientes com epilepsia. Estas drogas são usadas, principalmente, para supressão das convulsões epilépticas sem comprometimento do SNC e sem depressão respiratória (SCHLINGER; POLING, 1988; OLIVEIRA et al., 2001).

As DAEs podem ser divididas em drogas clássicas (primeira geração) e novas (segunda geração). As de primeira geração incluem: benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e valproato. Já as de segunda geração compreendem: felbamato, gabapentina, lamotrigina, leviracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida. A maioria destas drogas atua por mais de um mecanismo (TROJNAR et al., 2002; CZAPINSKI; BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2005; ZAREMBA et al., 2006).

A fenitoína, DAE de primeira geração, é o membro mais importante do grupo das hidantoínas, que são estruturalmente relacionadas aos barbitúricos. É amplamente usada, sendo eficaz contra várias formas de crises parciais e generalizadas, embora não contra as crises de ausência. Apresenta muitos efeitos colaterais, entre eles, vertigem, ataxia, hiperplasia gengival, hipersensibilidade, teratogenicidade, entre outras, mas sem causar sedação.

A carbamazepina, um derivado dos antidepressivos tricíclicos, é atualmente uma das DAEs mais amplamente usadas. Suas ações farmacológicas e clínicas assemelham-se as da fenitoína, no entanto, é eficaz, provavelmente, no tratamento das crises parciais complexas. Produz uma série de efeitos indesejáveis, que vão de sonolência, tontura e ataxia a distúrbios mentais e motores mais severos. Contudo, a incidência e severidade destes efeitos são relativamente baixas, quando comparados a outros fármacos. Por ser um potente agente indutor enzimático, ocasiona muitas interações medicamentosas.

O valproato é uma DAE também de primeira geração que é eficaz em muitos tipos de epilepsia, sendo particularmente útil em certos tipos de epilepsia infantil, onde sua baixa toxicidade e ausência de ação sedativa são importantes. Além disso, o valproato, diferente da maioria das DAEs, é eficaz tanto contra o pequeno quanto contra o grande mal. Seu efeito colateral mais sério é a hepatotoxicidade (RANG et al., 2004).

O felbamato é uma DAE de segunda geração com um amplo perfil anticonvulsivante. Estudos mostram sua eficácia com terapia combinada, além da monoterapia ser uma decisão clínica apropriada. Sua indicação se limita a uma forma de epilepsia intratável em crianças, a síndrome de Lennox-Gastaut, que não responde a outros fármacos (RANG et al., 2004). Apresenta efeitos agudos brandos (náusea, irritabilidade e insônia), mas também sérios efeitos adversos, como hepatotoxicidade e anemia aplástica (BESAG, 2004; STEPIEN; TOMASZEWSKI; CZUCZWAR, 2005).

A gabapentina é estruturalmente relacionada ao GABA (BIALER et al., 2002), no entanto, não age sobre os receptores de GABA (RANG et al., 2004). Tem eficácia clínica limitada, por isso, seu uso é apropriado como adjuvante no tratamento de convulsões parciais refratárias em adultos e crianças (FRENCH et al., 2004a; 2004b; STEPIEN; TOMASZEWSKI; CZUCZWAR, 2005). Os efeitos

colaterais da gabapentina, principalmente sedação e ataxia, são menos severos do que com muitas outras DAEs (RANG et al., 2004).

O topiramato é um fármaco recentemente introduzido que apresenta um espectro terapêutico semelhante ao da fenitoína, provavelmente causando efeitos colaterais menos severos. Atualmente, ele é recomendado como adjuvante no tratamento de epilepsia refratária. Sua principal desvantagem é ser teratogênico (FRENCH et al., 2004b; RANG et al., 2004; STEPIEN; TOMASZEWSKI; CZUCZWAR, 2005).

De acordo com o mecanismo de ação, as DAEs são classificadas em três grupos principais:

O primeiro grupo inclui as DAEs que reduzem os disparos neuronais repetitivos através do bloqueio dos canais de sódio e de cálcio dependentes de voltagem: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato e valproato.

As DAEs do segundo grupo, aumentam os eventos mediados pelo GABA, por meio da interação com sítios de ligação específicos no complexo receptor GABA_A, inibição do metabolismo do GABA ou redução da sua recaptação neuronal: benzodiazepínicos, gabapentina, fenobarbital, tiagabina, topiramato, vigabatrina e valproato.

O terceiro grupo inclui a etosuximida e zonisamida, os quais atuam através do bloqueio dos canais de cálcio tipo T.

Além disso, uma categoria adicional de DAEs pode ser distinguida, compreendendo o felbamato, fenobarbital e topiramato, que reduzem diretamente a excitação mediada pelos aminoácidos excitatórios (CZAPINSKI; BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2005; ZAREMBA et al., 2006).

Contudo, todos os mecanismos de ação das novas DAEs ainda não foram completamente esclarecidos. É notável que a adesão ao tratamento com as novas DAEs é melhor que com as DAEs clássicas, as quais induzem mais frequentemente os efeitos adversos, como por exemplo, comprometimento cognitivo, hepatotoxicidade ou irritação cutânea (TROJNAR et al., 2002; CZAPINSKI; BLASZCZYK; CZUCZWAR, 2005; ZAREMBA et al., 2006).

2.2 – Considerações Gerais sobre os Óleos Essenciais

Os Óleos Essenciais (OEs) são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas, de aparência oleosa à temperatura ambiente. São produtos obtidos de diversas partes de plantas aromáticas, através de destilação por arraste com vapor d'água, bem como os produtos obtidos por expressão dos pericarpos de frutos cítricos (SIMÕES; SPITZER, 2004; CUNHA, 2006).

Têm sabor geralmente acre (ácido) e picante. Quando recentemente extraídos, são incolores ou ligeiramente amarelados. Normalmente, os OEs não são muito estáveis, principalmente na presença de ar, luz, calor, umidade e metais. A maioria dos OEs possui índice de refração e são opticamente ativos, propriedades estas usadas na sua identificação e controle da qualidade (COSTA, 1994; SIMÕES; SPITZER, 2004).

Os OEs são raramente encontrados em gimnospermas (exceto de coníferas). Em angiospermas monocotiledôneas, a ocorrência é relativamente rara, com exceção de gramíneas (especialmente espécies de *Cymbopogon* e *Vetiveria*) e zingiberáceas (espécies de *Alpinia* e *Curcuma*, entre outras) (HEGNAUER, 1979; SIMÕES; SPITZER, 2004).

Dependendo da família, os OEs podem ocorrer em estruturas secretoras especializadas, tais como em pêlos glandulares (Lamiaceae), células parenquimáticas diferenciadas (Lauraceae, Piperaceae, Poaceae), canais oleíferos (Apiaceae) ou em bolsas lisígenas ou esquizolisígenas (Pinaceae, Rutaceae). Os OEs podem estar estocados em certos órgãos, tais como nas flores (laranjeira, bergamoteira), folhas (capim-limão, eucalipto, louro) ou ainda nas cascas dos caules (canela), madeira (sândalo, pau-rosa), raízes (vetiver), rizomas (cúrcuma, gengibre), frutos (anis-estrelado, funcho, erva-doce) ou sementes (noz-moscada) (SIMÕES; SPITZER, 2004).

O uso dos OEs na medicina e na indústria de cosméticos é muito conhecido. Eles contribuem para a agradável fragrância dos condimentos naturais. As fragrâncias dos OEs têm sido usadas na Aromaterapia para induzir tranquilidade mental ou relaxamento e para induzir o sono em humanos (LAVABRE, 2001; DE SOUSA et al., 2006b).

Além disso, muitos deles exibem uma variedade de propriedades biológicas, tais como atividade espasmolítica (LIS-BALCHIN; HART, 1999), antinociceptiva e antiinflamatória (ALMEIDA; NAVARRO; BARBOSA-FILHO, 2001; SOUSA et al., 2004), antimicrobiana (LIMA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2006), larvívica (COSTA et al., 2005), ansiolítica (ALMEIDA et al., 2004) e anticonvulsivante (ALMEIDA; MOTA; LEITE, 2003). Estes efeitos são provavelmente devido à grande diversidade estrutural dos constituintes dos OEs (DE SOUSA et al., 2007b).

Quimicamente, a grande maioria dos OEs é constituída de derivados terpenóides (SIMÕES; SPITZER, 2004). Os terpenos constituem uma grande variedade de substâncias vegetais, cuja origem biossintética deriva de unidades do isopreno (Figura 1A). A unidade isoprênica, por sua vez, origina-se a partir do ácido mevalônico. Os compostos terpenícos majoritários nos OEs são os monoterpenos (cerca de 90% dos OEs), que apresentam 2 unidades isoprênicas e 10 átomos de carbono, e os sesquiterpenos, com 3 unidades isoprênicas e 15 átomos de carbono (Figuras 1B e 1C, respectivamente).

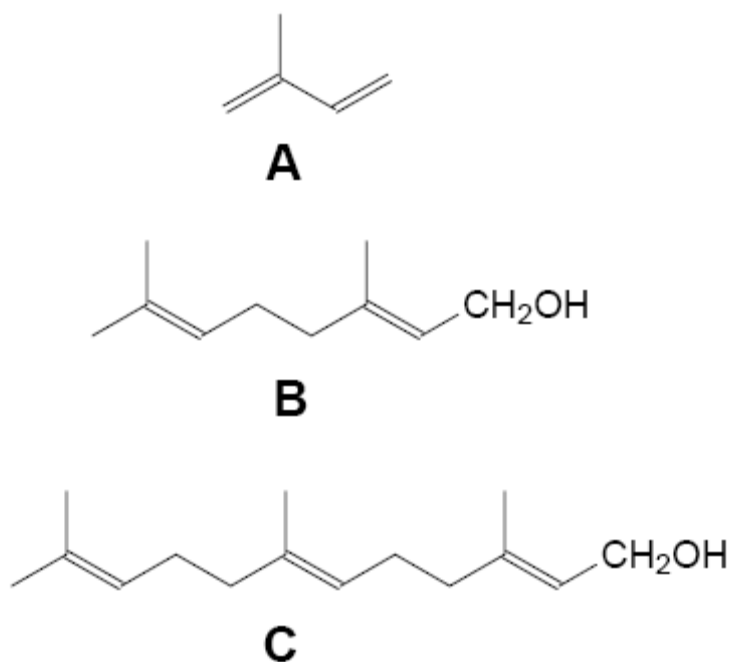


Figura 1 – Estruturas químicas dos compostos: (A) isopreno, (B) monoterpene e (C) sesquiterpene.

Os monoterpenos podem ainda ser divididos em três subgrupos: acíclicos (mirceno, linalol e geraniol), monocíclicos (α -terpineol e terpinoleno) e bicíclicos (α -pineno, tujona, cânfora e fenchona). Em cada um desses subgrupos, há ainda outras classificações: hidrocarbonetos insaturados (limoneno), álcoois

(mentol), aldeídos ou cetonas (mentona e carvona), lactonas (nepelactona) e tropolonas (γ -tujaplicina) (SIMÕES; SPITZER, 2004).

Estudos prévios mostraram que alguns monoterpenos presentes em muitos OEs possuem diversas atividades biológicas. O mentol (Figura 2A), por exemplo, é um monoterpeno natural encontrado, principalmente, no OE de várias espécies do gênero *Mentha* como *Mentha piperita* e *Mentha arvensis*. O enantiômero (-)-mentol possui propriedade antinociceptiva, com envolvimento do sistema opióide (GALEOTTI et al., 2002).

A α,β -epóxi-carvona (Figura 2B) é um monoterpeno monocíclico que pode ser encontrado no OE de *Carum carvi* (IACOBELIS et al., 2005), de *Kaempferia galanga* (JIROVETZ et al., 2001) e de outras plantas (KAISER, 1997). Estudos realizados por Claudino (2007), demonstraram que este monoterpeno apresenta um perfil de droga anticonvulsivante, através da interferência com o sistema GABAérgico, sem envolver, contudo, a ativação direta do sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A. Além disso, seu mecanismo também envolve o bloqueio dos canais para Na⁺ dependentes de voltagem (ALMEIDA; HIRUMA; BARBOSA-FILHO, 1996).

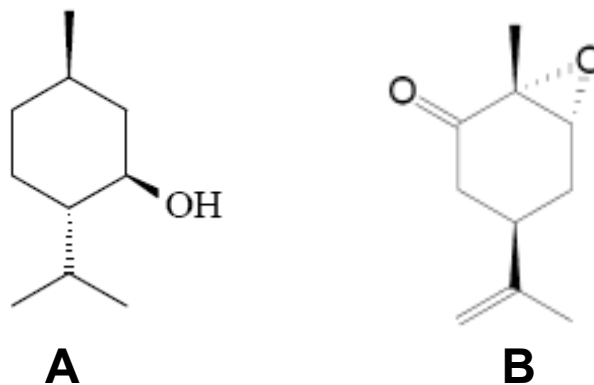


Figura 2 – Estruturas químicas de (A) mentol e (B) α,β -epóxi-carvona.

Compostos derivados de monoterpenos também apresentam várias propriedades farmacológicas, algumas delas no SNC tais como antinociceptiva (DE SOUSA et al., 2004), sedativa (DE SOUSA; OLIVEIRA; ALMEIDA, 2006) e antidepressiva (DE SOUSA et al., 2007a).

2.3 Considerações Gerais sobre Enantiômeros

Enantiômeros (do grego *enantion*, que significa “oposto”) são moléculas compostas pelos mesmos átomos ou grupos, contendo a mesma fórmula estrutural que diferem uma da outra na forma como os átomos ou grupos estão orientados no espaço, e que se caracterizam por apresentarem imagem especular não sobreponível. Um par de enantiômeros é sempre possível para moléculas que contêm um átomo tetraédrico com quatro diferentes grupos ligados a ele (estereocentro). Nestas moléculas, a quiralidade – uma propriedade geométrica associada ao estereocentro e, conseqüentemente, à assimetria molecular – é o fenômeno responsável por apresentarem a imagem especular não sobreponível (SOLOMONS; FRYHLE, 2001; PINTO, 2005; BRUICE, 2006). Na Figura 3, por exemplo, pode-se observar o 2-bromobutano, que apresenta um carbono assimétrico, podendo, portanto, existir como dois enantiômeros, os quais são imagens especulares não sobreponíveis.

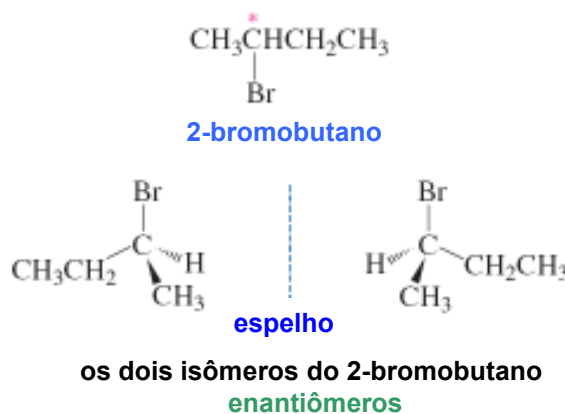


Figura 3 – Estrutura química de 2-bromobutano e seus enantiômeros. (*Carbono assimétrico)

Fonte: BRUICE, 2006. p. 183.

De acordo com o arranjo (configuração) dos átomos ou grupos do carbono assimétrico, utilizam-se as letras R e S para indicar tal configuração. Para qualquer par de enantiômeros com um carbono assimétrico, um deles terá a configuração R (R vem de *rectus*, em latim, que significa “direito”) e o outro terá a configuração S (S vem de *sinister*, em latim, que quer dizer “esquerdo”).

Esta configuração será representada, uma vez estabelecidos os átomos ou grupos numa ordem de prioridade: se a disposição do grupo (ou átomo)

com maior prioridade para o grupo (ou átomo) com a próxima prioridade for no sentido horário, o carbono assimétrico tem a configuração R. No entanto, se for no sentido anti-horário, a configuração do carbono assimétrico é S (BRUICE, 2006).

Enantiômeros compartilham muitas propriedades semelhantes, tais como: mesmo ponto de ebulição e de fusão e mesma solubilidade. De fato, todas as propriedades físicas dos enantiômeros são as mesmas, com exceção das que se originam de como os grupos ligados ao carbono assimétrico estão organizados no espaço. Assim, uma das propriedades que os enantiômeros não compartilham é a maneira com que interagem com a luz polarizada (BRUICE, 2006), sendo opticamente ativas, de modo que um dos enantiômeros gira o plano de polarização no sentido horário, enquanto que o outro enantiômero gira o plano da luz polarizada exatamente no mesmo valor, sendo no sentido anti-horário (BRUICE, 2006; PAIVA, 2006).

A luz polarizada oscila somente em um único plano que passa através do caminho de propagação e é produzida pela passagem de um feixe de luz normal (a qual se propaga em todas as direções) através de um polarizador como uma lente polarizadora (Figura 4) (BRUICE, 2006).

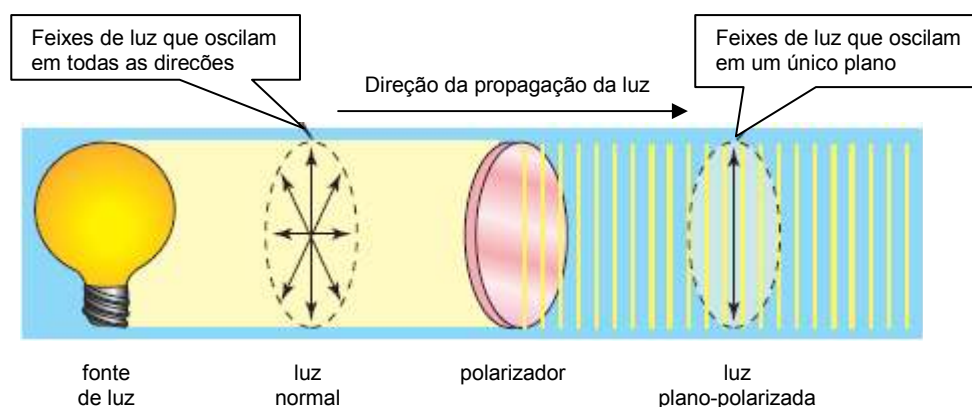


Figura 4 – Ilustração da propagação da luz em um polarizador.

Fonte: BRUICE, 2006. p. 190.

Se uma substância opticamente ativa gira o plano de polarização no sentido horário, é chamada de dextrorrotatória (*dextro*, do latim, “para a direita”), indicada por (+), entretanto, se o plano de polarização gira no sentido anti-horário, é chamada levorrotatória (do latim, *levo*, “para a esquerda”), indicada por (-). Vale ressaltar que não se deve confundir (+) e (-) com R e S. Os símbolos (+) e (-)

indicam a direção em que uma substância opticamente ativa gira o plano de polarização, enquanto que R e S indicam o arranjo dos grupos em torno de um carbono assimétrico. Algumas substâncias com a configuração R são (+) e outras são (-) (BRUICE, 2006).

Quanto à importância dos enantiômeros na natureza, podemos observar que a diferença dos enantiômeros influencia nas propriedades das plantas, como por exemplo, uma forma enantiomérica do limoneno é responsável, principalmente, pelo odor das laranjas, enquanto que o outro enantiômero é responsável pelo odor dos limões. Com a carvona também ocorre essa diferença nos enantiômeros: um é a essência do cominho e o outro a essência da hortelã (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

A mistura em quantidades equimolares de dois enantiômeros é chamada mistura racêmica ou racemato. Neste caso, não apresenta atividade óptica, uma vez que o efeito provocado por um enantiômero anula o efeito do outro e o plano de polarização não gira. O símbolo (\pm) é usado para especificar uma mistura racêmica (BRUICE, 2006; PAIVA, 2006).

Neste contexto, a maioria dos fármacos quirais é comercializada na forma de racemato. Isto se deve, inicialmente, à falta de tecnologia apropriada (de síntese ou analítica) e à razão econômica, já que é menos dispendioso produzir racematos do que enantiômeros puros (WELAGE et al., 2001; NOEL et al., 2004). Atualmente, o avanço tecnológico tornou mais acessível, tanto a produção e o controle de qualidade, quanto a determinação de concentrações plasmáticas dos enantiômeros individualmente (NOEL et al., 2004).

No que diz respeito à farmacodinâmica, é comum haver diferença de afinidade entre os enantiômeros em suas ligações ao receptor, o que leva à diferença de potência (RAVIS; OWEN, 1994; NOEL et al., 2004). Diferenças de atividade também são observadas quanto aos efeitos adversos, que podem estar mais relacionados ao “eutômero” – o enantiômero ativo – ou ao “distômero” – o enantiômero que não apresenta atividade terapêutica (BARREIRO; FRAGA, 2001; NOEL et al., 2004).

Em praticamente todas as etapas da fase farmacocinética podem-se observar diferenças entre os enantiômeros, exceto na absorção por difusão passiva, uma vez que possuem características físico-químicas semelhantes (NOEL et al., 2004).

Sem dúvidas, o caso trágico da talidomida foi marcante para chamar a atenção da importância do conhecimento da atividade dos enantiômeros (PINTO, 2005). A talidomida foi uma droga muito utilizada nos anos 60, sob a forma de mistura racêmica, para aliviar sintomas de enxaqueca. No entanto, quando mulheres grávidas tomaram a droga, os recém-nascidos apresentaram graves deficiências. Posteriormente, descobriu-se que apenas o enantiômero R apresenta efeito sedativo e analgésico, enquanto que o S apresenta teratogenicidade (PINTO, 2005; PAIVA, 2006).

Atualmente, entretanto, a talidomida está aprovada sob regulamentos altamente severos para o tratamento de uma complicação séria associada à hanseníase. Seu potencial para uso contra outras condições incluindo AIDS, câncer de cérebro e artrites reumatóides também está sob investigação (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

Inúmeros fármacos quirais apresentam diferenças na atividade de seus enantiômeros. Por exemplo, a estrona possui o enantiômero dextrógiro ativo, na forma de estrogênio, mas o levógiro é inativo (LIMA, 1997; PINTO, 2005). No caso da prometazina, os enantiômeros têm propriedades praticamente idênticas no que se refere à atividade anti-histamínica e toxicidade, manifestando, assim, o mesmo tipo de características farmacológicas (NOEL et al., 2004).

O antiinflamatório não esteroide (AINE) ibuprofeno apresenta apenas o enantiômero (S)-(+), fisiologicamente ativo. Se o medicamento for tomado sob a forma de mistura racêmica, a quantidade a ingerir terá que ser aumentada para alcançar o efeito desejado (SOLOMONS; FRYHLE, 2001; PAIVA, 2006). Entretanto, em alguns países, já é comercializado o enantiômero (S)-(+)-ibuprofeno puro, denominado dexibuprofeno. Para artrite reumatóide, é administrada cerca de um terço da dose diária utilizada com o racemato, além de apresentar um perfil menor de efeitos adversos (HUTT; VALENTOVÁ, 2003; PINTO, 2005).

A droga anti-hipertensiva metildopa também possui seu efeito exclusivamente pelo isômero (S), bem como a penicilina, a qual possui seu enantiômero (S) com atividade terapêutica, enquanto que o enantiômero (R) é altamente tóxico (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

Considerando a área dos neurofármacos, um grupo de fármacos em que o estudo da influência dos enantiômeros na atividade, metabolismo e toxicidade

tem se desenvolvido amplamente é o dos agentes antidepressivos (BAUMANN; ZULLINO, 2002; PINTO, 2005).

A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, apresenta uma inibição equivalente com ambos os isômeros, embora o enantiômero (R)-(-) seja eliminado mais rapidamente. Apesar disso, não foram encontrados benefícios reais para a sua introdução na terapêutica (BURKE; KRATOCHVIL, 2002; HUTT; VALENTOVÁ, 2003; PINTO, 2005).

O antidepressivo citalopram foi inicialmente comercializado sob a forma de racemato, estando atualmente disponível na terapêutica o enantiômero puro (S)-(+), denominado escitalopram, muito mais potente que o racemato (BAUMANN; ZULLINO, 2002; BURKE, KRATOCHVIL, 2002; PINTO, 2005).

2.4 Considerações Gerais sobre o Linalol

O Linalol (3,7-dimetil-1,6-octadieno-3-ol) é um monoterpene álcool acíclico, de fragrância agradável, que se apresenta como um líquido incolor ou amarelo muito claro, com fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$ e peso molecular 154,25 g/mol (Figura 5) (LETIZIA et al., 2003). Ocorre largamente entre diversas famílias mono e dicotiledôneas e é um dos mais freqüentes aromas florais encontrados (KNUDSEN; TOLLSTEN; BERGSTROM, 1993; RAGUSO; PICHERSKY, 1999).

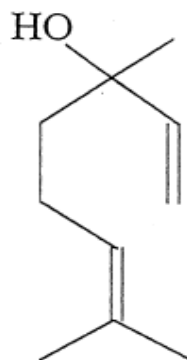


Figura 5 – Estrutura química de (RS)-(±)-Linalol.

Mais de 200 espécies de plantas produzem Linalol, principalmente das famílias Lamiaceae (ervas aromáticas, como *Lavandula angustifolia* Mill, *Mentha*

piperita L.), Lauraceae (*Aniba roseodora* Ducke, *Sassafras albidum*) e Rutaceae [frutas cítricas, *Zanthoxylum avicennae* (Lam.) D.C.] (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995; KARLAGANIS, 2002). O Linalol tem sido descrito como o maior componente de óleos essenciais dessas espécies de plantas (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995).

O Linalol é uma fragrância constituinte de flores como *Jasminum* spp.; Oleaceae (WATANABE et al., 1993), mas também está presente em muitos tecidos não-florais, incluindo raízes (*Zingiber officinale*; Zingiberaceae; WU; KUO; HO, 1990), cascas de árvores (*Sassafras albidum*; Lauraceae; BUDAVARI, 1989), vegetações (*Mentha aquatica*, Lamiaceae; MURRAY; LINCOLM, 1970) e polpa e casca de várias frutas, incluindo goiaba (*Psidium guajava*), pêssigo (*Prunus persica*), abacaxi (*Ananas comosus*) e maracujá (*Passiflora edulis*) (BERNREUTHER; SCHREIER, 1991; RAGUSO; PICHERSKY, 1999; LEWINSOHN et al., 2001).

Da mesma forma que outros monoterpenos, o Linalol também é produzido por diversos grupos de fungos ascomicetos e basidiomicetos (BORG-KARLSON; ENGLUND; UNELIUS, 1994; BREHERET et al., 1997) e são importantes ferormônios intrínsecos para muitas espécies de insetos, especialmente entre os Hymenoptera e Lepidoptera (KOMAE et al., 1982; ALDRICH et al., 1984, 1986; BORG-KARLSON, 1990; HEATH et al., 1992; BESTMANN et al., 1993; RAGUSO; PICHERSKY, 1999).

O Linalol é um álcool acíclico terciário com um centro quiral no carbono 3 (C3), o que lhe confere a ocorrência de duas formas enantioméricas que possuem odores distintos e são encontradas na natureza. Conhecido como “Coriandrol”, o (S)-(+)-Linalol (Figura 6A) é o isômero dextrorrotatório; tem um odor de ervas verdes, sendo frequentemente descrito como um odor cítrico (KOPPENHOEFER et al., 1994; SIANI et al., 2002). É encontrado, por exemplo, como o principal constituinte de óleos essenciais de coentro (*Coriandrum sativum* L., família Apiaceae), sementes de palmarosa [*Cymbopogon martinii var martinii* (Roxb.) Wats, família Poaceae] e flores de laranja doce (*Citrus sinensis* Osbeck, família Rutaceae) (RAVID et al., 1985; CASABLANCA et al., 1998; LEWINSOHN et al., 2001). O (R)-(-)-Linalol (Figura 6B), o isômero levorrotatório, é também conhecido como “Licareol”, tem um aroma de lavanda, de flores frescas, semelhante a lírios do campo (KOPPENHOEFER et al., 1994; SIANI et al., 2002). Está presente na lavanda

(*Lavandula officinalis* Chaix, família Lamiaceae), louro (*Laurus nobilis*, família Lauraceae) e alfavaca (*Ocimum basilicum*, família Lamiaceae), entre outros (RAVID et al., 1985; 1997; CASABLANCA et al., 1998; LEWINSOHN et al., 2001).

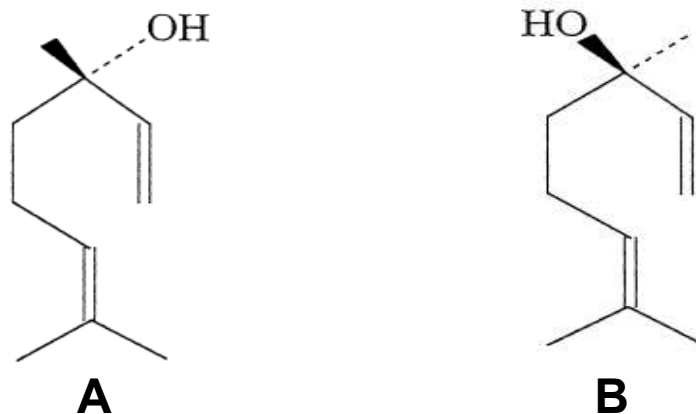


Figura 6 – Estruturas químicas de (A) (S)-(+)-Linalol e (B) (R)-(-)-Linalol.

Álcoois terciários como o Linalol são metabolizados primariamente através da conjugação com o ácido glicurônico e são excretados na urina e, em menor quantidade, nas fezes (WILLIAMS, 1959; PARKE; RAHMAN; WALKER, 1974; EDER; HENSCHER; NEUDECKER, 1982; JECFA, 1999; BICKERS et al., 2003). Dois metabólitos do Linalol foram identificados na urina de ratos, o 8-hidroxilinalol e o 8-carboxi-linalol (CHADHA; MADYASTHA, 1984; LETIZIA et al., 2003). A oxidação é mediada pelo citocromo P-450 dependente de monooxigenases (CHADHA; MADYASTHA, 1984; JECFA, 1999; BICKERS et al., 2003).

Na indústria cosmética, o Linalol é muito utilizado em xampus, sabonetes, cremes faciais, antiperspirantes, loções para o corpo, sprays para cabelo, bem como em produtos não-cosméticos, em limpadores domésticos e detergentes (FORD et al., 2000; LETIZIA et al., 2003). É também utilizado na preparação das vitaminas A e E (RAGUSO; PICHERSKY, 1999).

Do ponto de vista terapêutico, muitas espécies de plantas produtoras de Linalol são usadas tradicionalmente com finalidade medicinal. Por exemplo,

Cymbopogon citratus (DC) Stapf é amplamente utilizado como sedativa no Brasil (CARLINI et al., 1986). Espécies de *Mentha*, *Melissa* e *Aloysia* são usadas em várias regiões por suas propriedades analgésicas, hipnóticas ou ansiolíticas (SANTOS; TORRES; LEONARST, 1988; ELISABETSKY; CASTILHOS, 1990; WANNMACHER et al., 1990) e a tintura de *Lavandula angustifolia* Mill. é usada como ansiolítica (SANTOS et al., 1988; ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995).

Diversas propriedades farmacológicas do Linalol já foram encontradas:

- Atividade antimicrobiana contra: *Staphylococcus aureus* (GONZAGA et al., 2003; ALVIANO et al., 2005; FISHER; PHILLIPS, 2006; SANTOYO et al., 2006; SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006; LU et al., 2007), *Staphylococcus epidermidis* (SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006; QUEIROGA et al., 2007), *Escherichia coli* (FISHER; PHILLIPS, 2006; SANTOYO et al., 2006; SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006; LU et al., 2007), *Bacillus subtilis* (SANTOYO et al., 2006; SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006; LU et al., 2007), *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella setubal* (GONZAGA et al., 2003), *Salmonella enterica* (HENIKA et al., 2004), *Lactobacillus casei*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* (ALVIANO et al., 2005), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni* (FISHER; PHILLIPS, 2006), *Pseudomonas aeruginosa* (SANTOYO et al., 2006), *Enterococcus faecalis* (SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006) e *Rhodococcus equi* (QUEIROGA et al., 2007);
- Atividade antifúngica contra: *Candida albicans* (D'AURIA et al., 2005; DUARTE et al., 2005; SANTOYO et al., 2006; SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006), *Aspergillus niger* (BEHNAM et al., 2006; SANTOYO et al., 2006; SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006), *Rhizopus stolonifer*, *Botrytis cinerea* (BEHNAM et al., 2006), *Rhizoctonia solani* (FARZANEH et al., 2006), *Saccharomyces cerevisiae* (SONBOLI; SEFIDKON; YOUSEFZADI, 2006) e *Colletorichum camelliae* (ZHANG et al., 2006);
- Alto potencial anti-giardal (ALMEIDA et al., 2007);
- Atividade antitripanossomal (HOET et al., 2006; SANTORO et al., 2007);
- Inibição do crescimento da forma promastigota da *Leishmania amazonensis* (DO SOCORRO et al., 2003);

- Considerável efeito molusquicida contra *Biomphalaria alexandrina*, *Bulinus truncatus* e *Lymnnae natalensis* (EL-DIN, 2006);
- Forte atividade larvicida contra o mosquito *Ochlerotatus caspius* (KNIO et al., 2007) e também repelente para o mosquito *Culex pipiens pallens* (PARK et al., 2005);
- Amplo espectro de atividade antiviral, especialmente contra o *Adenovirus-II* (CHIANG et al., 2005);
- Possui propriedades antioxidantes por prevenir a peroxidação lipídica em cérebro de cobaias, quando administrado intraperitonealmente (CELIK; OZKAYA, 2002);
- Forte atividade contra um amplo espectro de células carcinomas, especialmente contra carcinoma cervical, de estômago, de pele, de pulmão e de osso (CHERNG et al., 2007) e também contra leucemia e linfoma (CHIANG et al., 2003);
- Efeito espasmolítico em íleo de cobaias, sendo essa ação mediada pelo AMPc (LIS-BALCHIN; HART, 1999);
- A estimulação olfatória do linalol, em ratos, afeta os nervos autonômicos, suprime a lipólise e aumenta o apetite e o peso corporal (SHEN et al., 2005);
- Apresenta um efeito inibitório na liberação de Acetilcolina e no tempo de abertura do canal na junção neuromuscular em camundongos (RE et al., 2000);
- Efeito antinociceptivo e gastroprotetor em roedores (BAROCELLI et al., 2004);
- Pode contribuir para aliviar a tensão e pode ser aplicável para o tratamento das desordens da menopausa em seres humanos (YAMADA; MIMAKI; SASHIDA, 2005).

Vários estudos sobre toxicidade foram realizados com o Linalol. Bickers et al. (2003) e Letizia et al. (2003) reuniram esses estudos realizados por diferentes vias de administração, com animais de espécies diferentes, mostrando que o Linalol apresenta baixa toxicidade aguda e nenhuma toxicidade subcrônica significativa. Estudos dermatológicos em humanos mostram que o Linalol não é irritante nem fototóxico. Elisabetsky, Coelho de Souza e dos Santos (1995), demonstraram em camundongos que a DL₅₀ do Linalol, por via intraperitoneal, é de 459 (297 – 782) mg/kg.

Estudos psicofarmacológicos do Linalol, em camundongos, têm revelado propriedades sedativas no SNC, incluindo atividade anticonvulsivante contra o pentilenotetrazol, picrotoxina e eletrochoque transcorneal, além de efeito hipnótico e hipotérmico (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995; BARROS; ELISABETSKY, 1996). O efeito sedativo do Linalol pode ser mediado pela inibição da transmissão glutamatérgica no SNC (ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995), uma vez que o Linalol modula a função do glutamato *in vivo* – retardando as convulsões induzidas pelo N-metil-D-aspartato (NMDA) e bloqueando as convulsões induzidas pelo ácido quinolínic – e *in vitro* – por antagonismo competitivo do L-[³H] glutamato (ELISABETSKY; BRUM; SOUZA, 1999).

Desse modo, o efeito anticonvulsivante do Linalol inclui uma interação direta com o receptor NMDA (SILVA BRUM; ELISABETSKY; SOUZA, 2001) e uma redução significativa da liberação do glutamato (estimulada pelo K⁺), bem como inibição da recaptação do glutamato (SILVA BRUM et al., 2001).

Outros efeitos no SNC foram observados, como a atividade ansiolítica demonstrada pelos testes anticonflito em camundongos (UMEZU et al., 2006). Além disso, o Linalol, por via olfatória, afeta a neurotransmissão autonômica e reduz a pressão sanguínea, em ratos, através do SNC (TANIDA et al., 2006).

Todos os estudos citados anteriormente utilizaram a forma racêmica do Linalol, o (RS)-(±)-linalol. No entanto, alguns estudos realizados em humanos, através da via inalatória, utilizaram as três formas do Linalol: a forma racêmica e seus dois enantiômeros, o (S)-(+)-linalol e o (R)-(-)-linalol.

Sugawara et al. (1998 e 2000) investigaram as propriedades sedativas e mostraram que a estereoespecificidade do Linalol provoca diferentes respostas e percepções dos odores, de modo que a impressão favorável de (RS)-(±)-linalol após a audição do ambiente, acompanhado com uma tendência à diminuição da onda beta foi devido ao (R)-(-)-linalol, mas não ao (S)-(+)-linalol. Outro estudo foi realizado com os enantiômeros (S)-(+)-linalol e (R)-(-)-linalol sobre a atividade do nervo autônomo e sobre o estado de humor. Apenas o (R)-(-)-linalol provocou uma diminuição significativa no ritmo cardíaco e produziu calma e um forte estado de humor, caracterizando um efeito sedativo desse enantiômero (KURODA et al., 2005). A resposta fisiológica específica também foi investigada com os dois enantiômeros. O estudo mostrou que ambos os enantiômeros exercem efeito

relaxante sobre o sistema endócrino; o (S)-(+)-linalol atua como agente ativador da pressão sanguínea e ritmo cardíaco, e o (R)-(-)-linalol demonstra ser um agente aliviador do estresse, como estabelecido pelo ritmo cardíaco (HOFERL KRIST; BUCHBAUER, 2006).

A avaliação das propriedades antiinflamatórias do (RS)-(\pm)-linalol e do (R)-(-)-linalol, por via subcutânea, através do modelo do edema induzido por carragenina em ratos, sugere que, embora os resultados tenham sido aproximados, a análise estatística mostrou um nível maior de significância do (R)-(-)-linalol em relação ao (RS)-(\pm)-linalol. Este resultado aponta para a hipótese de uma ação mais específica para o (R)-(-)-linalol nos receptores envolvidos na inflamação (PEANA et al., 2002).

O (R)-(-)-linalol também possui comprovada atividade antinociceptiva em vários modelos experimentais com camundongos, reduzindo a resposta à dor provocada por: (1) estímulo químico, através das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (PEANA et al., 2003), (2) estímulo térmico, através da placa quente, (3) injúria tecidual, produzida pela formalina (PEANA et al., 2003, 2004a) e (4) hiperalgesia, induzida por carragenina, L-glutamato e prostaglandina E_2 (PEANA et al., 2004b). O efeito antinociceptivo do (R)-(-)-linalol pode estar envolvido com uma interferência positiva nas transmissões muscarínica, opióide e dopaminérgica, bem como com os canais de K^+ sensíveis a ATP (PEANA et al., 2003, 2004a). O efeito antihiperalgésico do (R)-(-)-linalol pode resultar da estimulação indireta dessas três famílias de receptores acoplados a proteínas G_i/G_o que são capazes de induzir a abertura dos canais de K^+ e conseqüente hiperpolarização celular (CHILDERS, 1991; PEANA et al., 2004b).

O mecanismo molecular do efeito antinociceptivo também está relacionado, pelo menos em parte, com a redução da produção e/ou liberação de óxido nítrico causada pelo (R)-(-)-linalol, provavelmente através de mecanismos nos quais os sistemas colinérgico e glutamatérgico estão envolvidos (PEANA et al., 2006a). A adenosina também pode estar relacionada com o mecanismo antinociceptivo do (R)-(-)-linalol, através da atividade dos receptores A_1 e A_2 (PEANA et al., 2006b).

Além disso, Heuberger, Redhammer e Buchbauer (2004) demonstraram que o (R)-(-)-linalol reduz a pressão sanguínea sistólica e diminui a temperatura da pele.

Objetivos

III – OBJETIVOS

3.1 Geral:

- Realizar um estudo psicofarmacológico comparativo do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, através da utilização de camundongos.

3.2 Específicos:

- Identificar e caracterizar o efeito sobre o SNC de (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol;
- Avaliar os efeitos comportamentais, ansiolítico e anticonvulsivante de (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, investigando a relação dos enantiômeros com a atividade da forma racêmica;
- Contribuir para o conhecimento sobre os efeitos psicofarmacológicos dos óleos essenciais.

Material e Métodos

IV – MATERIAL

4.1 Animais

No presente estudo, foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) machos albinos da linhagem *Swiss*, com 3 meses de idade, pesando entre 30-40g (Figura 7), provenientes do Biotério Prof. Dr. Thomas George (BTG) do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba (LTF/UFPB).

Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno, sob condições monitoradas de temperatura ($21 \pm 1^\circ\text{C}$), com livre acesso a uma dieta controlada à base de ração tipo *pellets* (Purina[®]) e água, disponível em garrafas de polietileno com bicos de inox. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara de 6h00 as 18h00.



Figura 7 – Camundongo *Swiss* macho e albino, em detalhe.

4.1.1 Condições experimentais

Os experimentos foram realizados na sala 03 (Setor de experimentação comportamental) do BTG, na qual os animais foram previamente separados e alojados em gaiolas de polietileno, contendo 4 animais cada, com pelo menos 60 minutos de antecedência à execução dos testes, visando minimizar as possíveis alterações comportamentais do animal, bem como permitir uma adaptação dos animais ao novo ambiente. Os camundongos foram privados de água e ração 60 minutos antes dos testes.

Antes de cada procedimento experimental, a bancada foi limpa com etanol 70%, entretanto, para que não houvesse influência, durante os testes foi

utilizado etanol de baixa graduação (10%). Os experimentos foram executados no período compreendido entre 08h00 e 12h00, sendo os animais utilizados uma única vez e, em seguida, eutanasiados por deslocamento cervical.

Todos os procedimentos experimentais foram analisados e previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) do LTF/UFPB, sob a certidão nº 1205/06.

4.2 Substâncias utilizadas

- (RS)-(±)-linalol;
- (S)-(+)-linalol;
- (R)-(-)-linalol;
- Diazepam (Merck – Brasil);
- Etanol (LTF/UFPB – Brasil);
- Fenitoína (Sigma – E.U.A.);
- Pentilenotetrazol (Sigma – E.U.A.);
- Picrotoxina (Sigma – E.U.A.);
- Tween 80 (LTF/UFPB – Brasil).

A preparação das doses foi feita minutos antes de sua utilização, sendo dissolvidas em água destilada, utilizando-se concentrações decimais de forma a possibilitar a injeção de 0,1 mL/10 g de peso do animal.

4.3 Obtenção das três formas do Linalol

O (S)-(+)-linalol foi isolado do óleo essencial de *Coriandrum sativum* L por coluna de cromatografia em sílica gel (hexano/etilacetato, 9:1 v/v) (SUGAWARA et al., 1998). Já o (R)-(-)-linalol foi adquirido da Sigma Aldrich Chemical Co. (USA). E a forma racêmica foi obtida da DIERBERGER Óleos Essenciais S.A. (BRASIL).

4.4 Aparelhagem

4.4.1 Aparelho do Campo Aberto

O aparelho mostrado nas Figuras 8A e 8B consiste em uma arena circular metálica (pintada de branco), medindo 60 cm de diâmetro, circundada por uma parede de 40 cm de altura. O piso da arena é dividido em 19 campos (com linhas pintadas de preto), sendo 3 círculos concêntricos (15, 34 e 55 cm de diâmetro, respectivamente) que, por sua vez, são subdivididos em um total de 16 segmentos e um círculo central. Há também uma lâmpada de 40 watts suspensa a uma altura de 46 cm do piso da arena, sendo posicionada no centro do aparelho.



Figura 8A – Visão frontal do aparelho do Campo Aberto



Figura 8B – Detalhe do piso da arena do aparelho do Campo Aberto

4.4.2 Aparelho do Rota-rod

O modelo do aparelho do Rota-rod utilizado foi o Accelerating Rota-rod 7750; Jones e Roberts (UGO BASILE – Itália) (Figura 9). Constitui-se de uma barra giratória não escorregadia, com 5,5 cm de diâmetro e 40 cm de comprimento, dividida em quatro compartimentos iguais, separados por cinco discos plásticos de 48 cm de diâmetro cada, com velocidade regulável em rotações por minuto (r.p.m.).

Este aparelho ainda dispõe de um mecanismo automático capaz de contabilizar o tempo de permanência do animal na barra giratória.



Figura 9 – Aparelho do Rota-rod.

4.4.3 Aparelho do Labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado é feito de plástico e consiste em quatro braços, sendo dois braços com paredes laterais e sem cobertura (braços fechados), medindo 30 cm de comprimento por 6 cm de largura e 16 cm de altura, colocados perpendicularmente a dois braços desprovidos de paredes laterais (braços abertos) com o mesmo comprimento e largura. Cada braço é posicionado a 90° do braço adjacente e cruzam-se numa área central onde o animal é posicionado. O labirinto é apoiado sob um suporte com 25 cm elevado em relação ao solo (Figura 10).



Figura 10 – Aparelho do Labirinto em Cruz Elevado.

4.4.4 Aparelho do Eletrochoque Auricular Máximo

O aparelho utilizado para aplicar impulsos elétricos nos camundongos foi o ECT UNIT 7801 da UGO BASILE (Comerio, VA, Itália), conforme é mostrado na Figura 11. Este aparelho libera um choque auricular com corrente de 0,5 pulsos/segundos e com duração de 0,5 segundo.

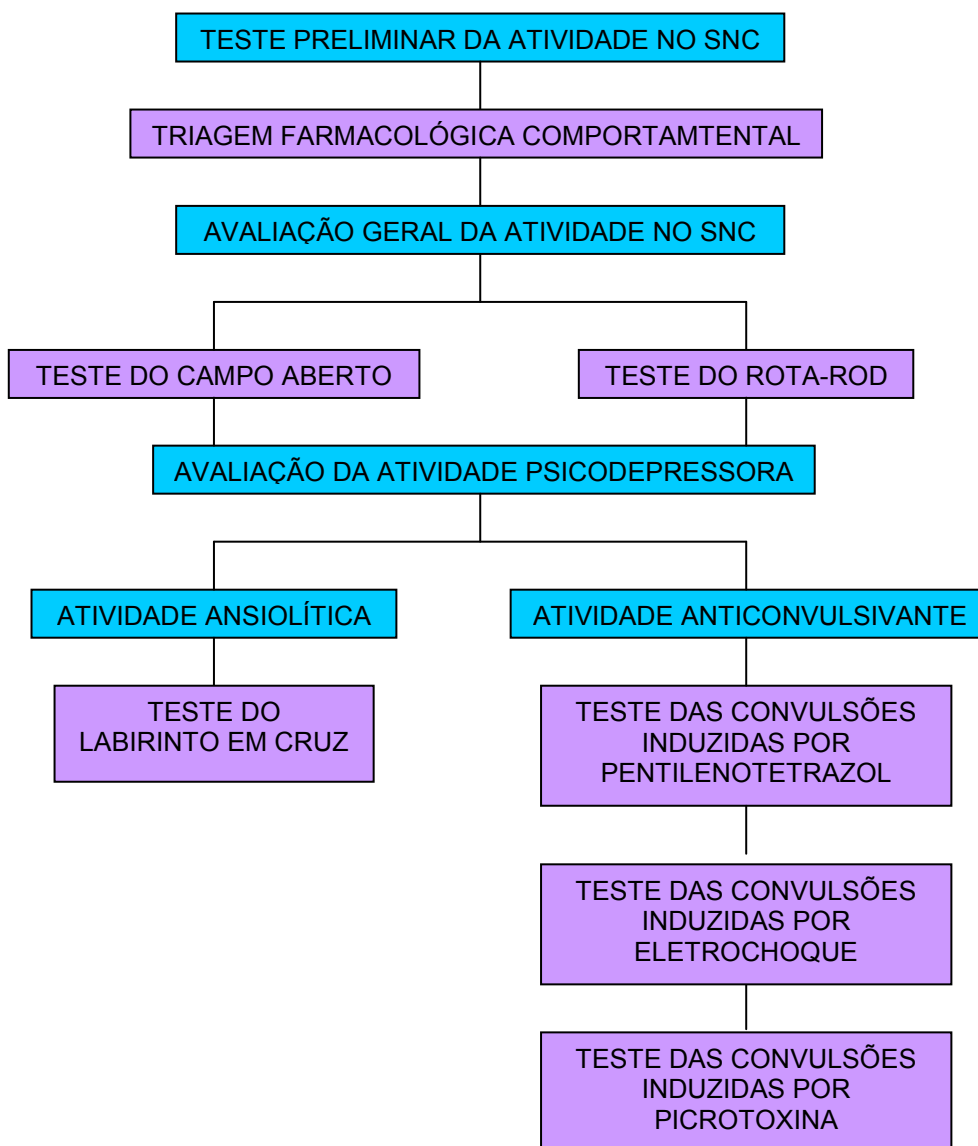


Figura 11 – Aparelho do Eletrochoque Auricular Máximo.

V. MÉTODOS

Todos os métodos utilizados para o Estudo Comparativo Psicofarmacológico dos Linalóis em camundongos estão esquematizados na Figura 12.

Figura 12 – Resumo esquemático do Estudo Comparativo Psicofarmacológico dos Linalóis em camundongos



5.1 Avaliação Preliminar da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

5.1.1 Triagem Farmacológica Comportamental

A Triagem Farmacológica Comportamental, descrita por Almeida et al. (1999) e Almeida e Oliveira (2006) é uma metodologia preliminar para avaliar o possível efeito de uma droga no SNC, na qual são observados alguns parâmetros comportamentais no animal que possibilitam caracterizar o efeito central da droga.

Neste teste, comparamos as alterações comportamentais dos três Linalóis. Grupos de 5 camundongos foram tratados com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(\pm)-linalol nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg, i.p. O grupo controle recebeu solução de Tween 80 a 5%.

Depois de administradas as substâncias, os camundongos foram colocados, em grupos, em gaiolas de polietileno e a observação dos parâmetros comportamentais foi feita até os primeiros 30 minutos, e com 1h, 2h, 3h e 4h após os tratamentos, seguindo-se o protocolo experimental padrão (ALMEIDA et al., 1999) (Quadro 1).

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	Quantificação dos efeitos (0) sem efeito, (-) efeito diminuído, (+) efeito aumentado, (++) efeito intenso				
	até 30`	1h	2h	3h	4h
1 – SNC					
a – Estimulante					
Hiperatividade					
Irritabilidade					
Agressividade					
Tremores					
Convulsões					
Piloereção					
Movimento intenso das vibrissas					
Outras					
b – Depressora					
Hipnose					
Ptose palpebral					
Sedação					
Anestesia					
Ataxia					
Reflexo do endireitamento					
Catatonía					
Analgesia					
Resposta ao toque diminuído					
Perda do reflexo corneal					
Perda do reflexo auricular					
c – Outros comportamentos					
Ambulação					
Bocejo excessivo					
Limpeza					
Levantar					
Escalar					
Vocalizar					
Sacudir a cabeça					
Contorções abdominais					
Abdução das patas do trem posterior					
Pedalar					
Estereotipia					
2 - SN AUTÔNOMO					
Diarréia					
Constipação					
Defecação					
Respiração forçada					
Lacrimejamento					
Micção					
Salivação					
Cianose					
Tono muscular					
Força para agarrar					
3 – MORTE					

Quadro 1 – Protocolo utilizado na Triagem Farmacológica Comportamental.
Fonte: ALMEIDA et al., 1999.

5.2 Avaliação Geral da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

5.2.1 Teste do Campo Aberto

Originalmente descrito por Hall (1934) como uma arena circular para testar os efeitos de ambientes não familiares sobre a emocionalidade em ratos, o Teste do Campo Aberto é um procedimento conveniente para medir não apenas comportamento de ansiedade, mas também sedação ou atividade exploratória do animal (PRUT; BELZUNG, 2003).

O procedimento baseia-se em submeter o animal a um ambiente desconhecido, do qual a fuga é impedida por paredes circundantes (WALSH; CUMMINS, 1976; PRUT; BELZUNG, 2003).

Foram utilizados grupos de 8 camundongos tratados com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg, i.p. O grupo controle foi tratado com o veículo.

Trinta minutos após os tratamentos, os animais foram colocados individualmente no centro da arena para explorar livremente o ambiente novo durante um período de 5 minutos. Os seguintes parâmetros foram observados: ambulação (número de cruzamentos dos segmentos pelo animal com as quatro patas), número de comportamentos de levantar, tempo de comportamentos de autolimpeza e defecação (número de bolos fecais) (MONTGOMERY, 1955; LEITE; SIQUEIRA, 2006).

5.2.2 Teste do Rota-rod

O teste da Barra Giratória (Rota-rod) foi proposto por Dunham e Miya (1957). É apropriado para detectar o efeito de relaxamento muscular ou de incoordenação motora produzido por agentes farmacológicos, tais como relaxantes musculares esqueléticos ou depressores do SNC, como os ansiolíticos (CARLINI; BURGOS, 1979; MATTEI; FRANÇA, 2006; PULTRINI; GALINDO; COSTA, 2006).

Consiste em colocar camundongos sobre uma barra que gira a uma velocidade constante e verificar a capacidade do animal equilibrar-se sobre a mesma (MATTEI; FRANÇA, 2006).

Vinte e quatro horas antes do teste foi realizada uma pré-seleção dos animais (sem administração de substâncias) na qual foram considerados aptos ao teste os animais que permaneceram na barra giratória (7 r.p.m.) durante 3 minutos, em pelo menos uma das 3 tentativas (MENDES; MATTEI; CARLINI, 2002; DE SOUSA et al., 2007b).

No dia do teste, os camundongos foram divididos em grupos de 8 animais e, inicialmente, foi realizada uma leitura basal. Os camundongos foram colocados na barra giratória e o tempo de permanência dos mesmos no aparelho (com até 3 tentativas) foi cronometrado. Em seguida, os animais foram tratados nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg com as três substâncias: (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol. O grupo controle recebeu Tween 80 a 5%. Após 30 minutos da administração, os animais foram colocados no aparelho. Este procedimento foi repetido com 60 e 120 minutos após a administração.

5.3 Avaliação da Atividade Psicodepressora

5.3.1 Avaliação da Atividade Ansiolítica

5.3.1.1 Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado é comumente usado como modelo não-condicionado de ansiedade em roedores (FLINT, 2003; BRADLEY et al., 2007). Foi utilizado, inicialmente, por Handley e Mithani em 1984, a partir de um modelo criado por Montgomery em 1955 (PEREZ, 1998).

Foram utilizados grupos de 8 camundongos tratados com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol, nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg, enquanto que o grupo controle foi tratado com o veículo e o grupo padrão com o Diazepam, na dose

de 1 mg/kg. Trinta minutos após os tratamentos, os camundongos foram colocados individualmente no centro do labirinto, para que eles pudessem explorar o labirinto. Os parâmetros avaliados durante um período de 5 minutos foram o número de entradas e o tempo total de permanência nos braços abertos e fechados.

A entrada nos braços foi definida como a entrada do animal com todas as quatro patas dentro do braço (PELLOW et al., 1985; GRUNDMANN et al., 2007).

5.3.2 Estudo da Atividade Anticonvulsivante

5.3.2.1 Teste das convulsões induzidas pelo Pentilenotetrazol

O Pentilenotetrazol (PTZ) é o principal agente químico convulsivante usado como triagem preliminar para caracterizar drogas anticonvulsivantes (LOSCHER; SCHMIDT, 1988; SAYYAH; NADJAFNIA; KAMALINEJAD, 2004).

O PTZ produz, inicialmente, uma contração muscular (súbita e involuntária) mioclônica – caracterizada por movimentos faciais e inclinação da cabeça – que, em seguida, torna-se sustentada e tipicamente resulta em convulsões generalizadas tônico-clônicas (HUOT; RADOUCO-THOMAS, 1973; RHODES; FRYE, 2004).

Foram utilizados grupos de 8 camundongos, sendo tratados com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(\pm)-linalol, nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg, um grupo controle que recebeu solução de tween 80 a 5% e um grupo padrão tratado com Diazepam, na dose de 4 mg/kg. Após 30 minutos dos tratamentos, os animais receberam 60 mg/kg de PTZ e, logo em seguida, foram colocados individualmente em caixas de polietileno durante um período de 15 minutos, sendo observados os seguintes parâmetros: presença de crises convulsivas (mioclônicas e tônico-clônicas), latência (que compreende o tempo entre a administração do PTZ e o início das convulsões) e a mortalidade, observada por 48h.

5.3.2.2 Teste das convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo

O teste das convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo (EAM) foi inicialmente descrito por Merrit e Putman (1938). O eletrochoque induz Extensão Tônica dos Membros Posteriores em 99% dos animais (SWINYARD, 1969).

Foram utilizados neste experimento grupos de 8 camundongos, os quais foram tratados com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol, nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg, um grupo controle que recebeu o veículo e um grupo padrão tratado com Fenitoína na dose de 25 mg/kg.

O estímulo elétrico (0,5 mA, 150 pulsos/seg, duração de 0,5 seg) foi aplicado através dos eletrodos com cliques auriculares nos camundongos após 30 minutos da administração das substâncias. Os parâmetros avaliados foram a presença de convulsões tônicas, o tempo de flexão e extensão das patas posteriores e o registro de mortes por até 48h.

5.3.2.3 Teste das convulsões induzidas pela Picrotoxina

A Picrotoxina (PIC) é um agente convulsivante sistêmico que é utilizado na indução química de convulsões através da inibição dos receptores GABAérgicos (RANG et al., 2004).

Grupos de 8 camundongos foram utilizados neste teste, sendo cada grupo tratado com (S)-(+)-linalol, (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol, nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg. O grupo controle recebeu o veículo e o grupo padrão recebeu Diazepam, na dose de 4 mg/kg. Após 30 minutos dos tratamentos, os animais receberam 8 mg/kg de Picrotoxina e foram colocados individualmente em caixas de polietileno. Durante 20 minutos os seguintes parâmetros foram observados: presença de convulsões clônicas, presença de convulsões tônico-clônicas, latência e taxa de mortalidade até 48h.

5.4 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Análise de Variância (ANOVA) com uma classificação (one-way), seguido do teste de Dunnett ou teste “t” de Student não pareado (medidas paramétricas), ou ainda utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunns (medidas não paramétricas). Os valores obtidos foram expressos em média \pm erro padrão da média (e.p.m.), sendo os resultados considerados significativos quando apresentaram $p < 0,05$.

Todos os dados numéricos foram aplicados no programa Graph Pad Prism, versão 4.0 (GraphPad Software Incorporated, San Diego, USA).

Resultados

VI. RESULTADOS

6.1 Avaliação Preliminar da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

6.1.1 Estudo Comparativo dos Linalóis na Triagem Farmacológica Comportamental

O estudo comparativo na triagem farmacológica comportamental mostrou que, na dose de 50 mg/kg, nenhum dos linalóis provocou alterações comportamentais. No entanto, na dose de 100 mg/kg, os animais tratados com os três linalóis apresentaram as mesmas alterações com até 30 minutos após a administração: ataxia, analgesia, ambulação diminuída e defecação aumentada, sendo que a ataxia foi observada com mais intensidade nos animais tratados com o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol. Com 1 e com 2 horas de observação o (RS)-(±)-Linalol apresentou analgesia, sendo mais intensa na 1ª hora. Já na dose de 150 mg/kg, os três linalóis também provocaram alterações semelhantes nos animais, tendo sido observadas ataxia e ambulação diminuída nos primeiros 30 minutos, sendo que os animais tratados com o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol apresentaram ataxia mais intensa. Os animais tratados com o (RS)-(±)-Linalol apresentaram ainda analgesia nos primeiros 30 minutos, com 1h e 2h e perda dos reflexos corneal e auricular com 30 minutos de observação (Quadro 2).

DOSES (mg/kg, i.p.)	TRATAMENTO	TEMPO (min)	EFEITOS OBSERVADOS
50	(S)-(+)-Linalol	Até 30	Sem alterações comportamentais
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(R)-(-)-Linalol	Até 30	Sem alterações comportamentais
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(RS)-(\pm)-Linalol	Até 30	Sem alterações comportamentais
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
100	(S)-(+)-Linalol	Até 30	Ataxia (+), Analgesia (+), Ambulação (-), Defecação (+)
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(R)-(-)-Linalol	Até 30	Ataxia (++) , Analgesia (+), Ambulação (-), Defecação (+)
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(RS)-(\pm)-Linalol	Até 30	Ataxia (++) , Analgesia (+), Ambulação (-), Defecação (+)
		60	Analgesia (++)
		120	Analgesia (+)
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais

Quadro 2 – Principais alterações comportamentais observadas em camundongos decorrentes da administração de (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol. [(-) efeito diminuído, (+) efeito presente, (++) efeito presente intenso]. (n=5).

150	(S)-(+)-Linalol	Até 30	Ataxia (+), Ambulação (-),
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(R)-(-)-Linalol	Até 30	Ataxia (++) , Ambulação (-),
		60	Sem alterações comportamentais
		120	Sem alterações comportamentais
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais
	(RS)-(±)-Linalol	Até 30	Ataxia (++) , Ambulação (-), Analgesia (+), Reflexos Corneal (-) e Auricular (-)
		60	Analgesia (+)
		120	Analgesia (+)
		180	Sem alterações comportamentais
		240	Sem alterações comportamentais

Quadro 2 (Continuação) – Principais alterações comportamentais observadas em camundongos decorrentes da administração de (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol. [(-) efeito diminuído, (+) efeito presente, (++) efeito presente intenso]. (n=5).

6.2 Avaliação Geral da Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

6.2.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Campo Aberto

Na dose de 50 mg/kg, nenhum dos parâmetros avaliados no teste do campo aberto foram alterados significativamente pelos linalóis.

A ambulação, na dose de 100 mg/kg, foi diminuída significativamente ($p < 0,01$) nos animais tratados com o (R)-(-)-Linalol ($57,4 \pm 6,8$) e (RS)-(\pm)-Linalol ($53,3 \pm 9,7$), em relação ao controle ($114,6 \pm 8,7$). O mesmo efeito foi obtido na dose de 150 mg/kg [(R)-(-)-Linalol: $41,0 \pm 7,7$; (RS)-(\pm)-Linalol: $30,4 \pm 5,2$; Controle: $96,1 \pm 10,1$] (Gráfico 1).

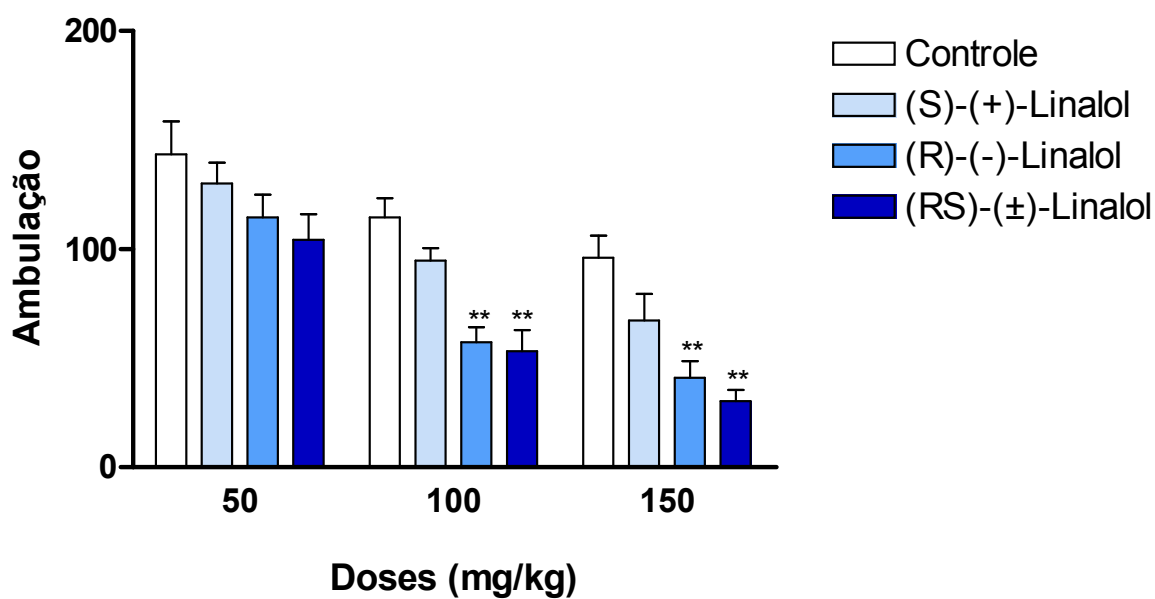


Gráfico 1 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol sobre a Ambulação no Teste do Campo Aberto em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. ($n=8$). ** $p < 0,01$ (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

No parâmetro levantar, o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(\pm)-Linalol reduziram significativamente ($p < 0,01$) a quantidade de levantar dos animais, sendo ($11,6 \pm 3,2$) e ($7,4 \pm 1,9$), respectivamente, em relação ao controle ($32,9 \pm 3,7$) na dose de 100 mg/kg. Com a dose de 150 mg/kg, os três linalóis reduziram significativamente ($p < 0,01$) a quantidade de levantar [(R)-(+)-Linalol: $2,6 \pm 1,7$; (R)-(-)-Linalol: $1,2 \pm 0,6$; e (RS)-(\pm)-Linalol: $1,2 \pm 1,0$], quando comparado ao controle ($27,9 \pm 4,4$) (Gráfico 2).

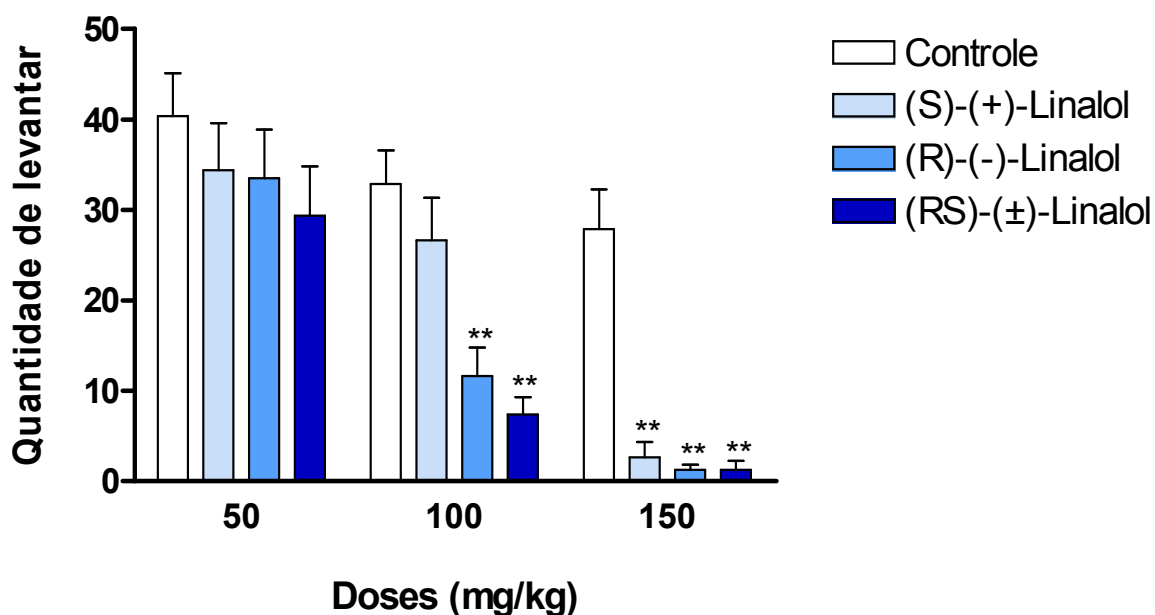


Gráfico 2 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol sobre a Quantidade de levantar no Teste do Campo Aberto em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. ($n=8$).

** $p < 0,01$ (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

No tempo de autolimpeza, apenas o (RS)-(\pm)-Linalol reduziu significativamente ($p < 0,001$), com $0,5 \pm 0,3$ seg na dose de 100 mg/kg em relação ao controle ($6,1 \pm 2,8$) (Gráfico 3).

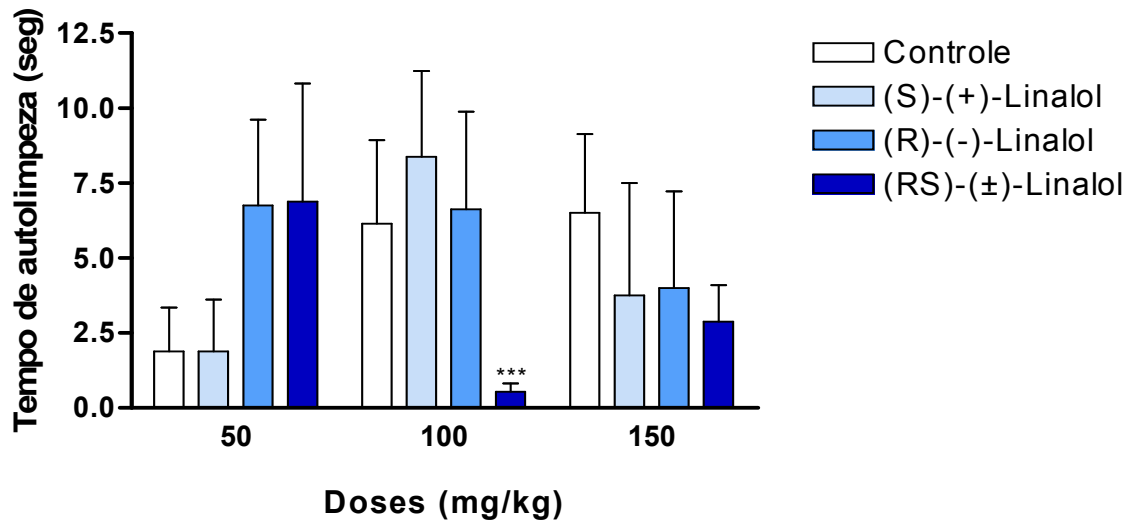


Gráfico 3 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol sobre o tempo de Autolimpeza no Teste do Campo Aberto em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. ($n=8$). *** $p < 0,001$ (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett e Teste “t” de Student para amostras independentes).

Conforme mostrado no gráfico 4, a defecação foi reduzida, na dose de 150 mg/kg, pelos três linalóis, sendo de $0,1 \pm 0,1$ para o (R)-(+)-Linalol, 0 ± 0 para o (R)-(-)-Linalol e $0,2 \pm 0,1$ para o (RS)-(\pm)-Linalol, quando comparado ao controle ($2,0 \pm 0,5$).

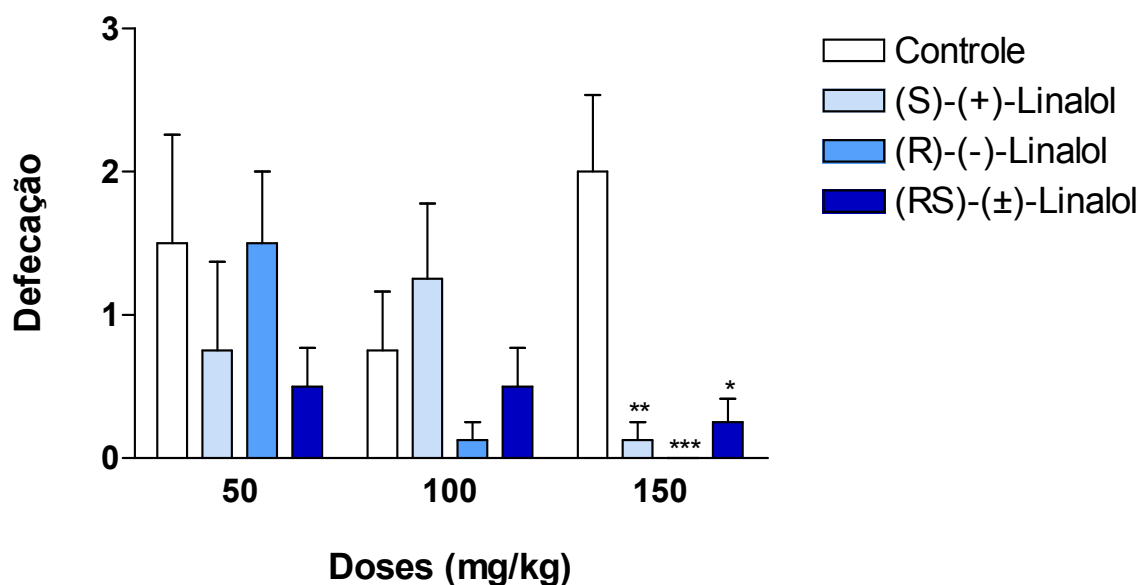


Gráfico 4 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol sobre a defecação em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ (Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo Teste de Dunns).

6.2.2 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Rota-rod

Neste teste, não houve nenhuma alteração significativa nos animais tratados com os três linalóis na dose de 50 mg/kg (Gráfico 5). Após 30 minutos do tratamento com o (RS)-(±)-Linalol, na dose de 100 mg/kg, o tempo de permanência na barra giratória foi reduzido de $173,0 \pm 5,6$ seg (controle) para $105,1 \pm 22,0$ seg ($p < 0,05$) (Gráfico 6). Já na dose de 150 mg/kg, apenas o (R)-(-)-Linalol reduziu significativamente de $166,6 \pm 11,5$ seg (controle) para $117,3 \pm 18,0$ seg, após 30 minutos (Gráficos 7).

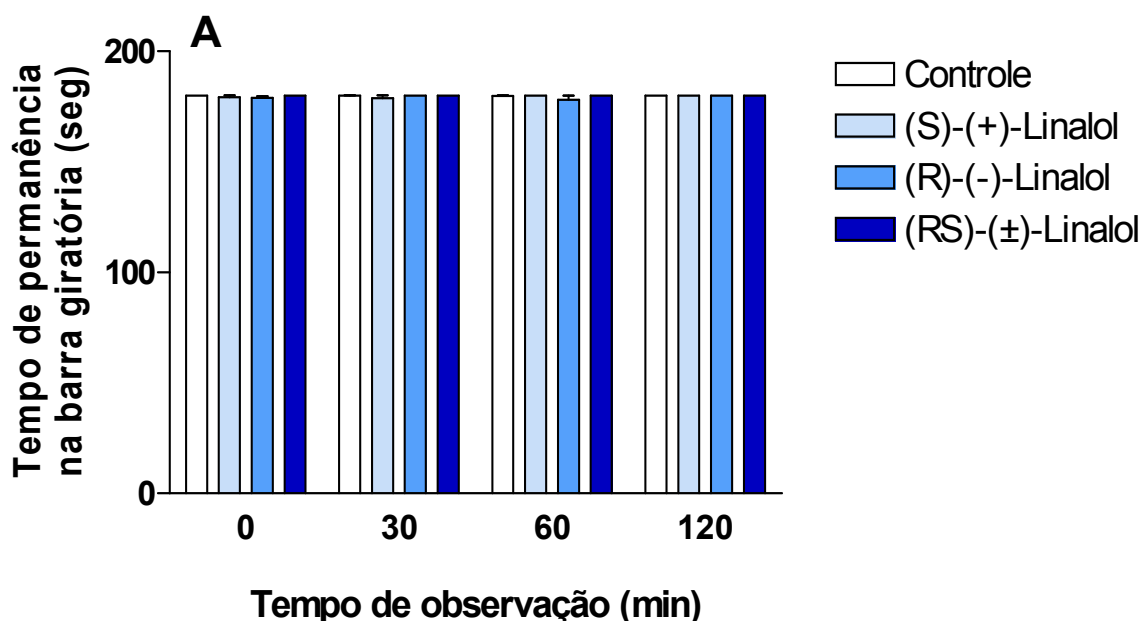


Gráfico 5A – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 50 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. ($n=8$). (Teste “t” de Student para amostras independentes).

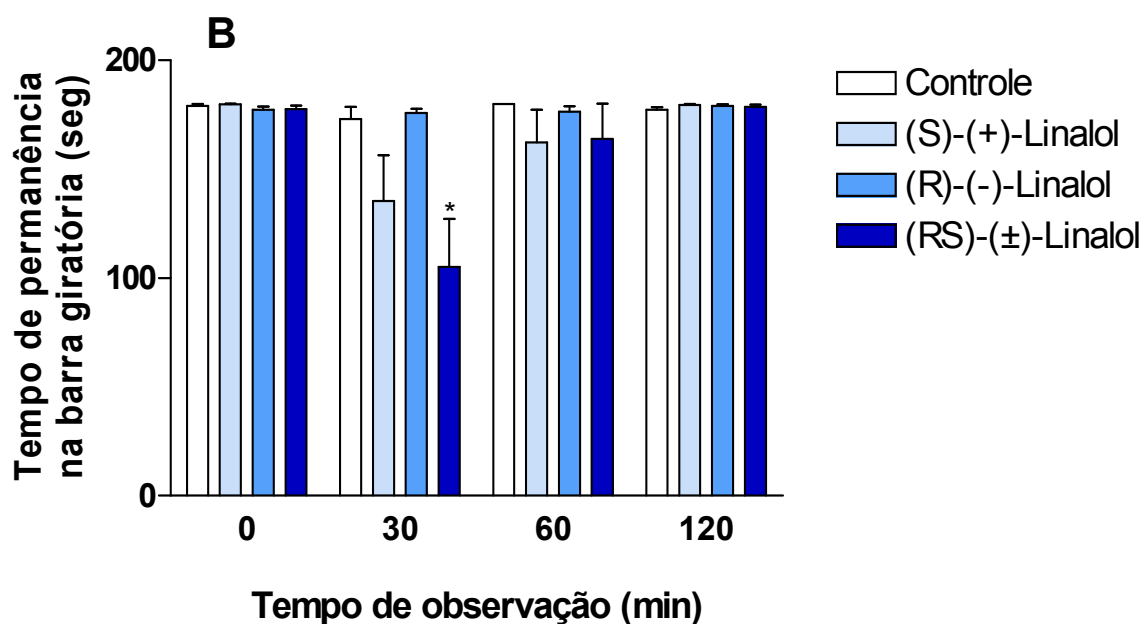


Gráfico 5B – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 100 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * $p < 0,05$ (Teste “t” de Student para amostras independentes).

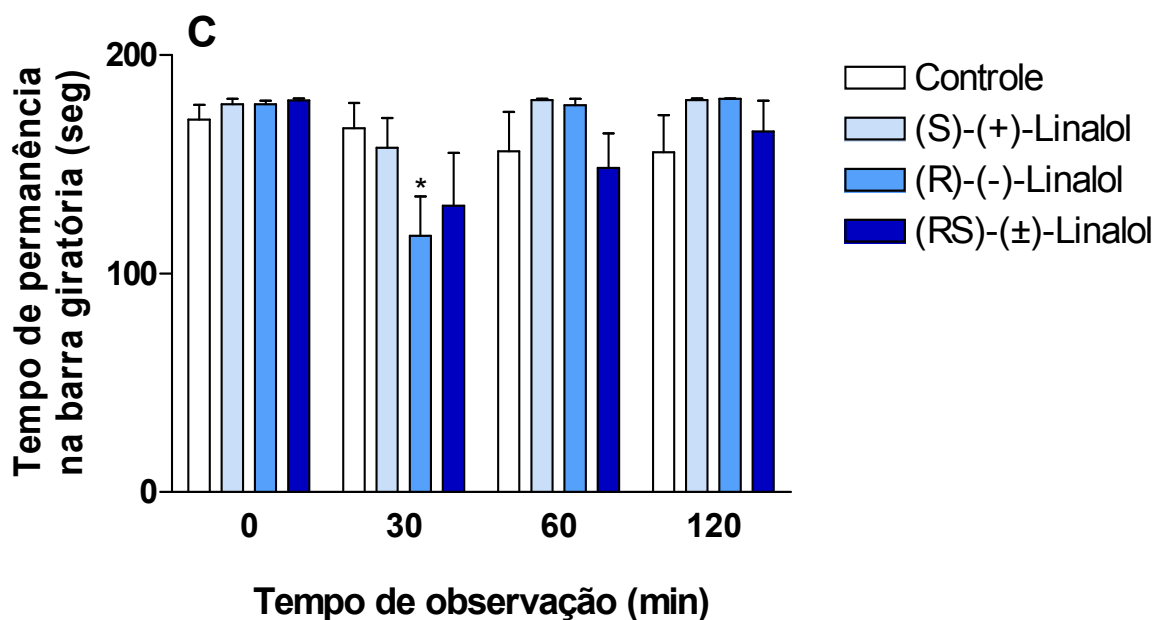


Gráfico 5C – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 150 mg/kg, sobre a coordenação motora de camundongos no Teste do Rota-rod. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * $p < 0,05$ (Teste “t” de Student para amostras independentes).

6.3 Avaliação da Atividade Psicodepressora

6.3.1 Avaliação da Atividade Ansiolítica

6.3.1.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste do Labirinto em Cruz

Elevado

Os resultados apresentados nos gráficos 8 e 9 demonstram que os animais tratados com (S)-(+)-Linalol na dose de 100 mg/kg aumentaram significativamente o número de entradas de $2,4 \pm 0,4$ (controle) para $4,9 \pm 0,8$ (8A) e o tempo de permanência nos braços abertos de $14,7 \pm 2,7$ seg (controle) para $56,9 \pm 12,8$ seg ($p < 0,05$) (8B). Já nos braços fechados, houve uma diminuição no número de entradas dos animais tratados com (R)-(-)-Linalol ($4,9 \pm 0,4$; $p < 0,01$) na dose de 100 mg/kg e (R)-(-)-Linalol ($5,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$) e (RS)-(\pm)-Linalol ($4,9 \pm 0,7$; $p < 0,01$) na dose de 150 mg/kg (9A), enquanto que no tempo de permanência nos braços fechados nenhuma alteração significativa foi observada (9B).

O Diazepam, na dose de 1 mg/kg, aumentou significativamente ($8,7 \pm 1,5$) o número de entradas e o tempo de permanência ($76,1 \pm 14,4$) nos braços abertos, enquanto que nos braços fechados aumentou o número de entradas significativamente ($13,9 \pm 1,4$), mas diminuiu o tempo de permanência ($136,6 \pm 14,5$).

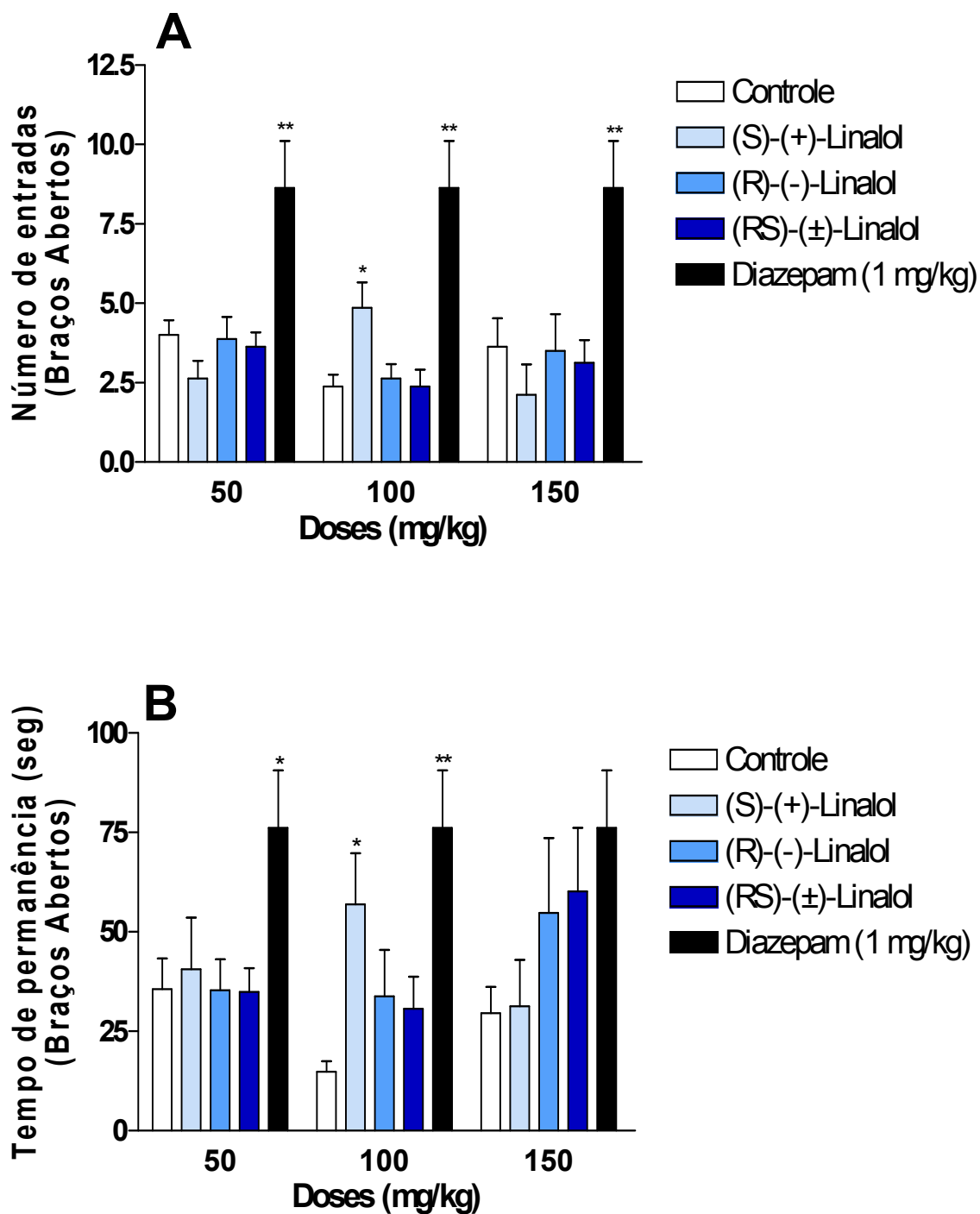


Gráfico 6 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(+)-Linalol no Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Braços Abertos). (A) Número de entradas e (B) Tempo de permanência (seg) Os valores estão expressos em média ± e.p.m. (n=8). * p<0,05 ** p<0,01 (ANOVA "one-way" seguido pelo Teste de Dunnett).

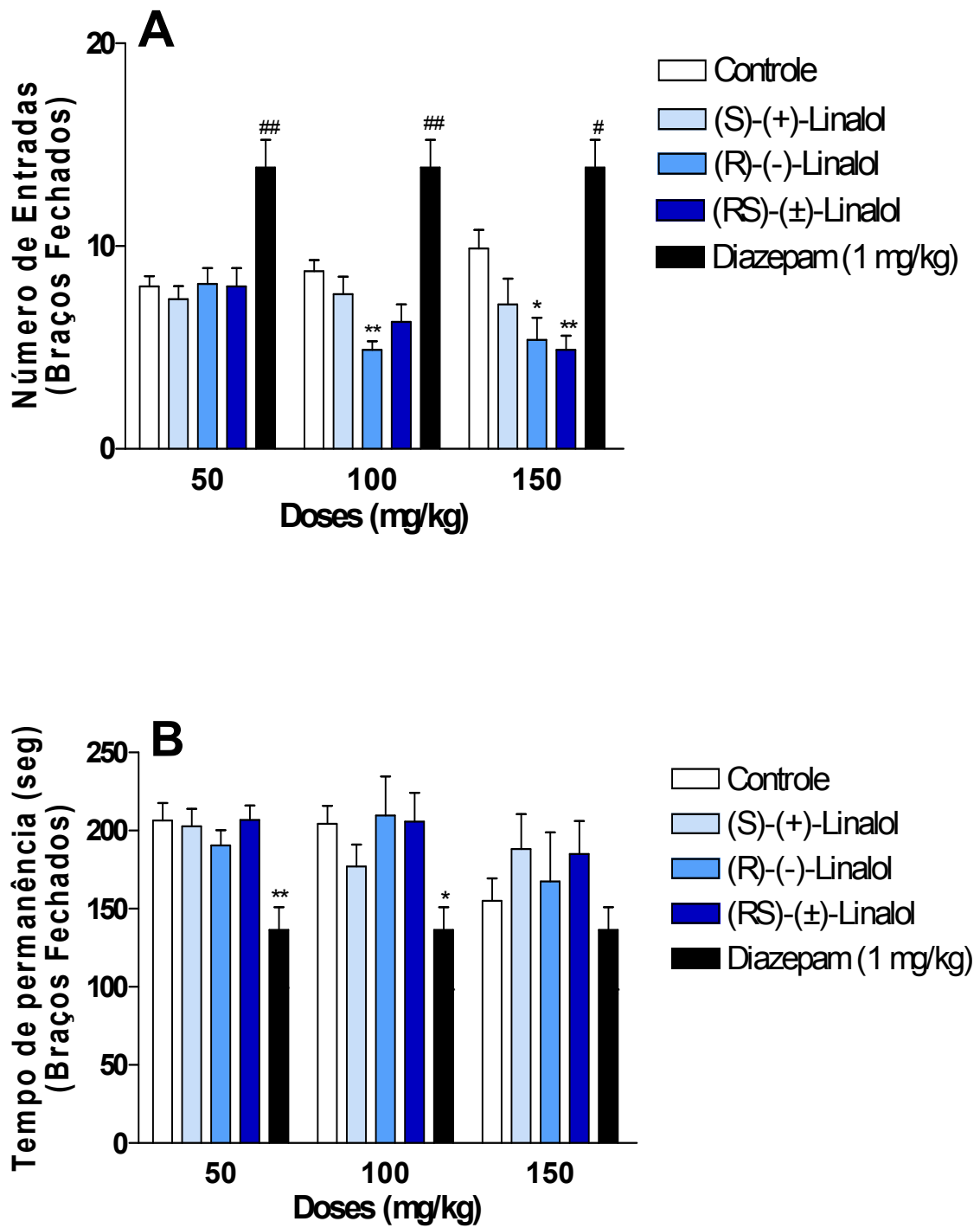


Gráfico 7 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol no Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Braços Fechados). (A) Número de entradas e (B) Tempo de permanência (segundos) Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

6.3.2 Avaliação da Atividade Anticonvulsivante

6.3.2.1 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pelo Pentilenotetrazol

O quadro 3 mostra que, na dose de 100 mg/kg, apenas o (RS)-(±)-Linalol promoveu proteção das convulsões induzidas quimicamente pelo PTZ (25%), quando comparado a do grupo controle (0%). Na dose de 200 mg/kg, o (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol promoveram a proteção de 12%, 38% e 50% das convulsões, respectivamente, comparando-se ao grupo controle (0%). E, na dose de 300 mg/kg, as proteções foram de 75%, 88% e 88%, respectivamente. Por outro lado, o grupo tratado com o Diazepam (droga padrão), na dose de 4 mg/kg, apresentou 100% de proteção. Com relação à percentagem de mortes, foi evidenciado que houve uma maior mortalidade na dose de 100 mg/kg com 62% nos animais tratados com (S)-(+)-Linalol, 38% com (R)-(-)-Linalol e 50% com (RS)-(±)-Linalol. Na dose de 200 mg/kg, o (S)-(+)-Linalol protegeu os animais em 100% contra as mortes, enquanto que com o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(±)-Linalol contabilizou-se 12% de mortes. E, na dose de 300 mg/kg, os animais tratados com (S)-(+)-Linalol e (R)-(-)-Linalol tiveram uma mortalidade de 25% e 12%, respectivamente, e os animais tratados com (RS)-(±)-Linalol foram protegidos 100% contra as mortes. No grupo padrão, tratado com 4 mg/kg de Diazepam, não foi observada mortalidade (Quadro 3).

De acordo com o gráfico 10, apenas o (RS)-(±)-Linalol, na dose de 100 mg/kg, promoveu um aumento significativo ($p < 0,05$) na latência para o desenvolvimento das convulsões ($353,3 \pm 141,3$ seg), comparando-se com o grupo controle ($104,3 \pm 10,7$ seg). Na dose de 200 mg/kg, o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol aumentaram a latência ($476,3 \pm 129,6$ e $614,9 \pm 116,6$, respectivamente) em relação ao controle ($164,7 \pm 32,8$). Já na dose de 300 mg/kg, os três linalóis promoveram aumento da latência, quando comparados ao controle ($104,8 \pm 11,1$), sendo os valores de $745,3 \pm 104,9$; $833,3 \pm 66,7$ e $789,4 \pm 110,6$, respectivamente.

Por sua vez, o grupo padrão, tratado com o Diazepam na dose de 4 mg/kg, apresentou um aumento significativo da latência ($900 \pm 0,0$).

TRATAMENTO	DOSES (mg/kg, i.p.)	PROTEÇÃO DAS CONVULSÕES (%)	MORTALIDADE (%)
Controle	100	0	0
(S)-(+)-Linalol		0	62
(R)-(-)-Linalol		0	38
(RS)-(±)-Linalol		25	50
Controle	200	0	0
(S)-(+)-Linalol		12	0
(R)-(-)-Linalol		38	12
(RS)-(±)-Linalol		50	12
Controle	300	0	12
(S)-(+)-Linalol		75	25
(R)-(-)-Linalol		88	12
(RS)-(±)-Linalol		88	0
Diazepam	4	100	0

Quadro 3 – Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(±)-Linalol e Diazepam durante o Teste das convulsões induzidas quimicamente pelo Pentilenotetrazol. (N= 8 animais por grupo)

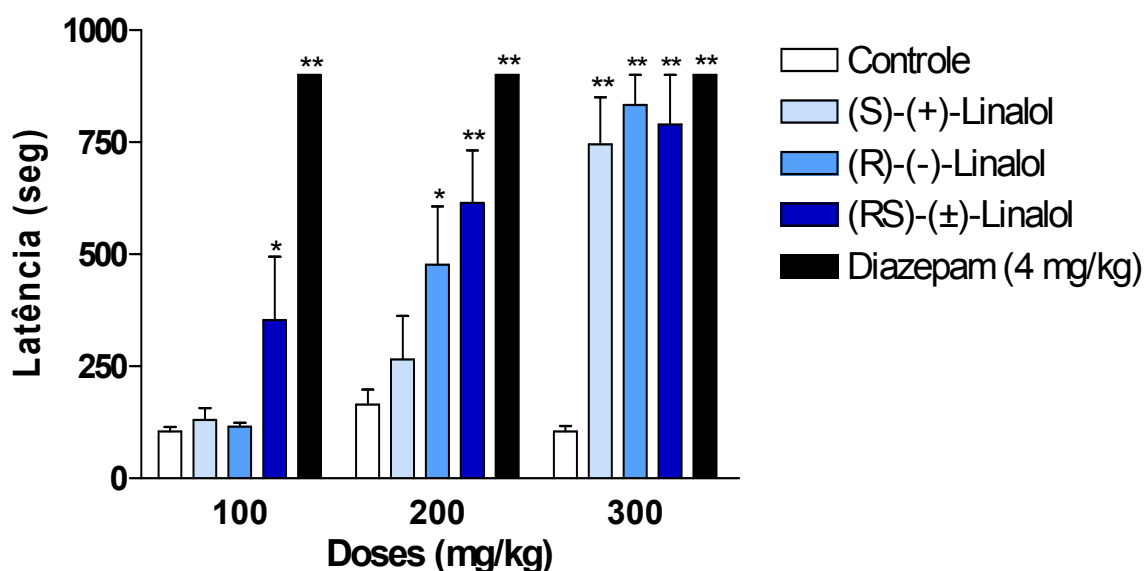


Gráfico 8 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas quimicamente pelo Pentilenotetrazol em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * p<0,05, ** p<0,01 (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

6.3.2.2 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo

Nenhum dos linalóis protegeu os animais contra as convulsões induzidas pelo Eletrochoque na dose de 100 mg/kg. Na dose de 200 mg/kg, as proteções foram de 12%, 62% e 25%, respectivamente. E na dose de 300 mg/kg, o (S)-(+)-Linalol e o (R)-(-)-Linalol promoveram uma proteção de 62%, enquanto que o (RS)-(±)-Linalol protegeu 100% contra as convulsões. Na análise da percentagem de mortes, evidenciou-se que, nas doses de 100 e 200 mg/kg, o (S)-(+)-Linalol e o (R)-(-)-Linalol protegeram em 100% os animais da morte. Já os animais tratados com (RS)-(±)-Linalol apresentaram 12% e 38% de mortes nas doses de 100 e 200 mg/kg, respectivamente. E, na dose de 300 mg/kg, houve um aumento gradativo na mortalidade de um grupo para o outro, sendo de 0%, 50% e 62% de mortes, respectivamente (Quadro 4).

Conforme ilustrado no gráfico 11, o (RS)-(±)-Linalol provocou um aumento na duração das convulsões ($19,7 \pm 1,7$ seg) em relação ao controle ($15,5 \pm 0,7$ seg) na dose de 100 mg/kg. Nas outras doses, 200 e 300 mg/kg, os três linalóis reduziram significativamente a duração das convulsões. Na dose de 200 mg/kg os resultados foram: (S)-(+)-Linalol: $6,8 \pm 1,4$ seg; (R)-(-)-Linalol: $1,4 \pm 0,8$ seg; (RS)-(±)-Linalol: $5,6 \pm 1,5$ seg e Controle: $14,3 \pm 0,7$ seg. E na dose de 300 mg/kg, (S)-(+)-Linalol: $1,9 \pm 1,1$ seg; (R)-(-)-Linalol: $1,8 \pm 0,9$ seg; (RS)-(±)-Linalol: 0 ± 0 seg e Controle: $16,5 \pm 0,6$ seg.

A Fenitoína, usada como droga padrão, na dose de 25 mg/kg, protegeu os animais das convulsões em 75% e da morte em 100%, apresentando uma diminuição na duração das convulsões de $1,7 \pm 1,1$ seg.

TRATAMENTO	DOSES (mg/kg, i.p.)	PROTEÇÃO DAS CONVULSÕES (%)	MORTALIDADE (%)
Controle	100	0	0
(S)-(+)-Linalol		0	0
(R)-(-)-Linalol		0	0
(RS)-(±)-Linalol		0	12
Controle	200	0	0
(S)-(+)-Linalol		12	0
(R)-(-)-Linalol		62	0
(RS)-(±)-Linalol		25	38
Controle	300	0	0
(S)-(+)-Linalol		62	0
(R)-(-)-Linalol		62	50
(RS)-(±)-Linalol		100	62
Fenitoína	25	75	0

Quadro 4 – Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(±)-Linalol e Fenitoína durante o Teste das convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular. (N= 8 animais por grupo)

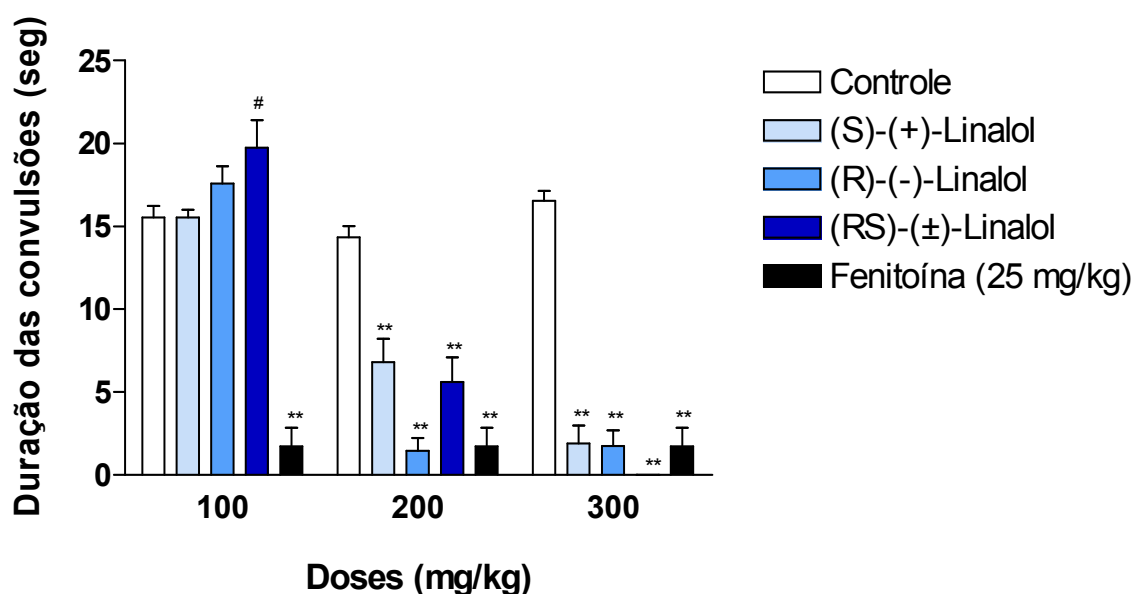


Gráfico 9 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). ^{##} p<0,01, ^{**} p<0,01 (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

6.3.2.3 Estudo Comparativo dos Linalóis no Teste das Convulsões Induzidas pela Picrotoxina

Neste teste, os animais tratados com as três formas de linalol, na dose de 100 mg/kg, não foram protegidos contra as convulsões induzidas quimicamente pela Picrotoxina. Além disso, não houve alteração significativa da latência quando comparado ao controle. Na dose de 200 mg/kg, o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol promoveram proteção de 12% das convulsões, enquanto que na dose de 300 mg/kg a proteção foi de 38% e 62%, respectivamente.

Em relação à latência, na dose de 200 mg/kg, apenas o (RS)-(±)-Linalol promoveu um aumento significativo ($p < 0,01$), de $874,6 \pm 91,5$ seg, comparando-se ao controle ($507,9 \pm 21,8$ seg). Por outro lado, os três linalóis aumentaram a latência significativamente na dose de 300 mg/kg [(S)-(+)-Linalol: $655,6 \pm 70,0$ seg; (R)-(-)-Linalol: $1003,0 \pm 66,1$ seg; (RS)-(±)-Linalol: $1066,0 \pm 65,5$ seg e Controle: $410,3 \pm 18,4$ seg] (Gráfico 12).

O Diazepam (4 mg/kg) promoveu uma proteção de 75% das convulsões, aumentando significativamente a latência para $1120,0 \pm 52,4$ seg.

Quanto à mortalidade, todos os animais tratados com (S)-(+)-Linalol e (R)-(-)-Linalol, na dose de 100 mg/kg, morreram após o teste, mas com o (RS)-(±)-Linalol a mortalidade foi de 50%. Na dose de 200 mg/kg, houve uma redução gradativa de mortes, uma vez que se contabilizou, respectivamente, 100%, 75% e 38% de mortes. E, na dose de 300 mg/kg, a mortalidade foi de 100% para os animais tratados com o (S)-(+)-Linalol, 62% com o (R)-(-)-Linalol e 88% com o (RS)-(±)-Linalol. Os animais tratados com o Diazepam, na dose de 4 mg/kg, apresentaram 12% de mortes (Quadro 5).

TRATAMENTO	DOSES (mg/kg, i.p.)	PROTEÇÃO DAS CONVULSÕES (%)	MORTALIDADE (%)
Controle	100	0	75
(S)-(+)-Linalol		0	100
(R)-(-)-Linalol		0	100
(RS)-(±)-Linalol		0	50
Controle	200	0	50
(S)-(+)-Linalol		0	100
(R)-(-)-Linalol		12	75
(RS)-(±)-Linalol		12	38
Controle	300	0	88
(S)-(+)-Linalol		0	100
(R)-(-)-Linalol		38	62
(RS)-(±)-Linalol		62	88
Diazepam	4	75	12

Quadro 5 – Percentual de proteção das convulsões e de mortalidade dos camundongos tratados com (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol, (RS)-(±)-Linalol e Diazepam durante o Teste das convulsões induzidas quimicamente pela Picrotoxina. (N= 8 animais por grupo)

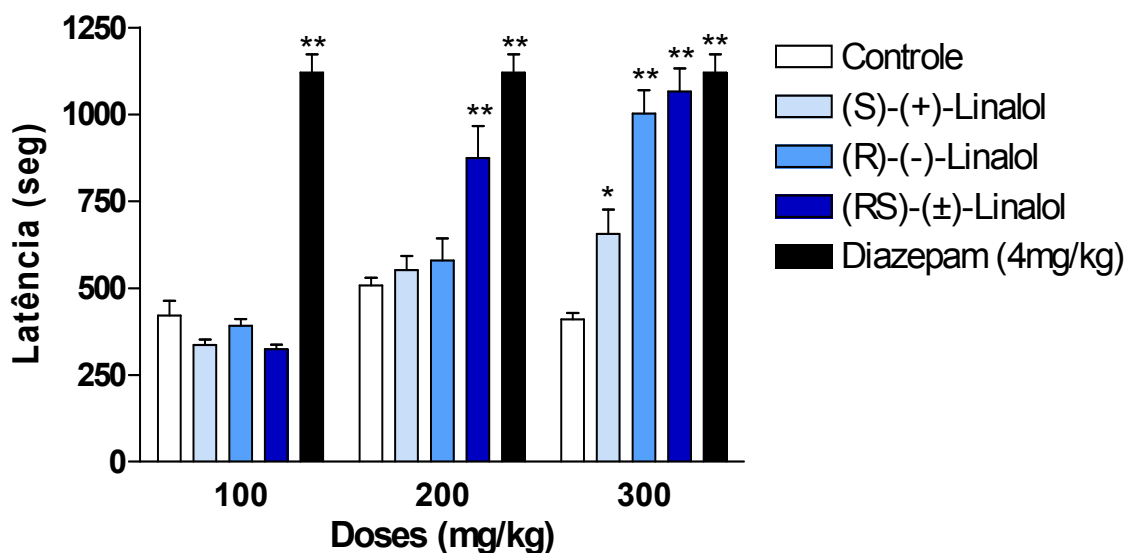


Gráfico 10 – Efeito do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol sobre as convulsões induzidas quimicamente pela Picrotoxina em camundongos. Os valores estão expressos em média \pm e.p.m. (n=8). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (ANOVA “one-way” seguido pelo Teste de Dunnett).

Discussão

VII. DISCUSSÃO

O estudo psicofarmacológico comparativo com o (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(\pm)-Linalol foi realizado na tentativa de elucidar o envolvimento dos enantiômeros no efeito obtido com a forma racêmica do Linalol. Tendo em vista que estudos anteriores comprovaram a atuação da forma racêmica do Linalol no SNC como ansiolítico (UMEZU et al., 2006) e como anticonvulsivante (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995; ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995; BARROS; ELISABETSKY, 1996; ELISABETSKY; BRUM; SOUZA, 1999; SILVA BRUM; ELISABETSKY; SOUZA, 2001; SILVA BRUM et al., 2001), este estudo compreendeu uma Triagem preliminar inicial para traçar o perfil de ação sobre o SNC de cada um dos Linalóis e, em seguida, partiu-se para testes gerais e específicos, caracterizando a atividade ansiolítica e anticonvulsivante dessas substâncias.

É importante destacar que estudos sobre a atividade analgésica com o (R)-(-)-Linalol já foram realizados por PEANA et al., 2003, 2004a, 2004b, 2006a e 2006b. Por isso, não nos detivemos ao estudo desta atividade.

Tendo como base a DL_{50} do Linalol, determinada por Elisabetsky, Coelho de Souza e dos Santos (1995) em camundongos, por via intraperitoneal, que é de 459 (297-782) mg/kg, foram padronizadas para os testes gerais e para a avaliação da atividade ansiolítica as doses de 50, 100 e 150 mg/kg, de forma que não ultrapassassem um terço da DL_{50} , permitindo estabelecer doses seguras, de modo que os resultados encontrados não estivessem associados a efeitos tóxicos. Como a convulsão é o grau máximo de excitação do SNC, foi preciso aumentar as doses utilizadas para avaliação da atividade anticonvulsivante (100, 200 e 300 mg/kg). Por tratar-se de um estudo comparativo, foi obedecido um padrão em todos os testes, no qual foram utilizados os três Linalóis em cada dose testada.

A Triagem Farmacológica Comportamental é um teste preliminar de fácil execução e capaz de detectar, de forma qualitativa, algumas importantes ações centrais (ALMEIDA et al., 1999), tendo sido utilizado para comparar o efeito preliminar das formas estudadas do Linalol. Neste teste, observou-se que os camundongos tratados com os três Linalóis apresentaram alterações comportamentais, principalmente aos 30 minutos, semelhantes a drogas que

diminuem a atividade do SNC, tais como: diminuição da ambulação (FERNÁNDEZ-GUASTI; FERREIRA; PICAZO, 2001; ARGAL; PATHAK, 2006; DE SOUSA et al., 2007b) e analgesia/antinocicepção, que corresponde à perda ou diminuição do reflexo à dor, medido através da pressão no terço inferior da cauda do animal com uma pinça (estímulo mecânico) (ALMEIDA et al., 1999). Imediatamente após a administração, os animais apresentaram ataxia, uma vez que houve perda do controle motor, com marcha anormal (ziguezague), no entanto, este comportamento foi revertido, sugerindo que este efeito não é resultado de um efeito tóxico (ALMEIDA et al., 1999; DE SOUSA et al., 2007b) (Quadro 2, p.61). A diminuição da ambulação e a ataxia também foram observadas por Atanassova-Shopova, Roussinov e Boycheva (1973), em seus estudos com camundongos albinos tratados com o Linalol (LETIZIA et al., 2003). Além disso, os animais tratados com o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(±)-Linalol apresentaram ataxia mais intensa que o (S)-(+)-Linalol. O (RS)-(±)-Linalol apresentou, ainda, analgesia por um período prolongado de observação.

Para melhor caracterização do perfil psicofarmacológico comparativo dos Linalóis, baseando-se nos resultados da Triagem, prosseguiu-se com uma avaliação geral da atividade sobre o SNC, por meio do Teste do Campo Aberto e do Teste do Rota-rod.

O Teste do Campo Aberto é utilizado para avaliar possíveis atividades sedativas ou estimulantes dos animais (CARLINI et al., 1986; GRUNDMANN et al., 2007). Apesar de ser um modelo animal frequentemente utilizado para avaliar o comportamento de Ansiedade, não é um método específico, uma vez que o efeito de muitas drogas tem sido investigado no Campo Aberto, incluindo drogas ansiolíticas (benzodiazepínicos), mas também estimulantes (anfetaminas), sedativas (neurolépticos) ou drogas epileptogênicas (PRUT; BELZUNG, 2003), justificando, assim, o uso deste modelo como teste geral. Os parâmetros observados no Campo Aberto foram: ambulação, quantidade de levantar, tempo de autolimpeza e defecação.

A ambulação em um novo ambiente representa a atividade locomotora do animal. Neste parâmetro, nas doses de 100 e 150 mg/kg, os animais tratados com o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(±)-Linalol diminuíram significativamente a ambulação, enquanto que o (S)-(+)-Linalol não provocou alterações (Gráfico 1, p.63). Segundo Masur, Martz e Carlini (1971), a mobilidade é função do grau de excitabilidade do

SNC e uma diminuição desse parâmetro é sugestiva de uma atividade sedativa (OZTURK et al., 1996; FRANCO et al., 2005), conforme foi descrita para a forma racêmica do Linalol por Elisabethsky, Coelho de Souza e dos Santos (1995).

A quantidade de levantar (*rearing*), que corresponde ao número de vezes que o animal levanta, é um aspecto de comportamento exploratório e geralmente diminui quando um animal é colocado em um ambiente novo ou estressante, e pode aumentar quando o animal está sob efeito de drogas ansiolíticas (JOHANSSON; AHLENIUS, 1989; SHAW et al., 2007). O resultado foi o mesmo encontrado na ambulância: o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(±)-Linalol reduziram o número de vezes em que os animais levantaram, nas doses de 100 e 150 mg/kg (Gráfico 2, p.64). Vale ressaltar que a diminuição de ambos, ambulância e quantidade de levantar, revela um efeito depressor geral no SNC (NUTT; GLUE, 1991; KASTURE et al., 2002), sendo este efeito semelhante ao encontrado em nossos testes. Assim, de acordo com estes resultados, sugere-se que o efeito sedativo da forma racêmica está significativamente relacionado ao seu enantiômero (R)-(-)-Linalol.

O comportamento de autolimpeza (*grooming*), que representa o tempo em que o animal realiza uma lavagem prolongada do pêlo, é um índice de adaptação comportamental a uma situação de estresse. Em situações de medo ou ansiedade, esse comportamento geralmente aumenta (KAMETANI, 1988; SHAW et al., 2007). Na dose de 100 mg/kg, o (RS)-(±)-Linalol reduziu significativamente o tempo de autolimpeza, sugerindo um efeito ansiolítico que, no entanto, não pode ser confirmado, tendo em vista ter sido um resultado isolado (Gráfico 3, p. 65).

A defecação também é um bom indicador de emocionalidade em animais. Estudos mostram que a alta emocionalidade está relacionada com o aumento da defecação, enquanto que drogas ansiolíticas reduzem a defecação (ANGRINI; LESLIE; SHEPHARD, 1998; SHAW et al., 2007). Neste parâmetro, a defecação foi reduzida, na dose de 150 mg/kg, pelas três formas do Linalol (Gráfico 4, p. 66).

O outro teste geral utilizado foi o Teste do Rota-rod, que avalia o efeito de relaxamento muscular ou de incoordenação motora provocado pelas drogas. Quanto mais intenso for o efeito, menor será o tempo em que o animal consegue se equilibrar sobre a barra giratória (CARLINI; BURGOS, 1979; MATTEI; FRANÇA, 2006). Trata-se de um método não-específico, sendo utilizado para descartar a possibilidade de resultados falso-positivos, uma vez que avalia a integridade do

sistema motor, permitindo detectar enfraquecimento neurológico, incluindo ataxia, sedação ou relaxamento muscular, efeitos característicos da neurotoxicidade (DUNHAM; MIYA, 1957; DALLMEIER; CARLINI, 1981; MATTEI; FRANÇA, 2006; PULTRINI; GALINDO; COSTA, 2006).

Para evitar qualquer influência devido à incapacidade dos animais não relacionada ao tratamento, foi feita uma pré-seleção com vinte e quatro horas antes do experimento, onde os animais foram avaliados sob as mesmas condições usadas no teste (PULTRINI; GALINDO; COSTA, 2006).

A perda de coordenação motora no Teste do Rota-rod é característica de drogas que reduzem a atividade do SNC, tais como: neurolépticos, ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (SEN; CHAUDHURI, 1992; DE SOUSA et al., 2007b). Os animais tratados com os Linalóis não apresentaram alterações significativas no tempo de permanência na barra giratória, não interferindo com a coordenação motora dos animais (Gráficos 5, 6 e 7, p. 67 e 68). Apenas o (RS)-(±)-Linalol, na dose de 100 mg/kg e o (R)-(-)-Linalol, na dose de 150 mg/kg causaram redução significativa do tempo de permanência na barra, o que pode ser atribuída a uma possível ação relaxante muscular da forma racêmica e de seu enantiômero (R)-(-)-Linalol.

De acordo com os resultados até aqui apresentados (Triagem Farmacológica e Avaliação geral), há uma forte evidência de que os efeitos psicofarmacológicos do Linalol em sua forma racêmica estão relacionados especificamente com o enantiômero (R)-(-)-Linalol.

A fim de elucidar de forma mais clara essa relação, partimos para uma avaliação específica da atividade depressora central, através de um estudo comparativo das atividades ansiolítica e anticonvulsivante dos três Linalóis.

A maioria dos modelos experimentais para avaliar o comportamento de ansiedade, utilizando animais de laboratório, baseia-se, principalmente, em situações conflitantes, como colocar animais em um ambiente estranho (“estressante”) ou em frente a um predador, o que pode gerar algumas alterações comportamentais, acompanhadas de desvios fisiológicos. Assim, o que se reproduz nos animais é um estado semelhante à Ansiedade no homem, medida através de sinais exteriores, tais como a atividade exploratória, locomotora e social (BLANCHARD et al., 1993; LEITE; SIQUEIRA, 2006).

Apesar da atividade ansiolítica do Linalol ter sido demonstrada por Umezu et al. (2006) com os testes de conflito de Voguel e Geller, o teste de escolha para o estudo comparativo da atividade ansiolítica dos Linalóis foi o Teste do Labirinto em Cruz Elevado, que é um dos modelos animais mais usados, sendo considerado um modelo etiologicamente válido, uma vez que usa um estímulo natural – medo de um espaço novo aberto e medo do equilíbrio numa plataforma suspensa relativamente estreita – que pode induzir ansiedade em humanos (DAWSON; TRICKLEBANK, 1995; GRUNDMANN et al., 2007). Consiste num dos métodos mais extensivamente validados para a triagem de drogas com efeito ansiolítico (ZANOLI et al., 2007). Baseia-se no fato de que os roedores evitam se expor às áreas abertas no labirinto, as quais se supõem serem mais aversivas, mostrando uma preferência pelas áreas fechadas protegidas por paredes (WEISS et al., 1998; CHEN et al., 2006).

Assim, este teste mostra uma sensibilidade bidirecional para agentes ansiolíticos e ansiogênicos, por proporcionar ao animal livre acesso aos ambientes que provocam um comportamento de “ansiedade” (braços abertos) e que aliviam a “ansiedade” (braços fechados) (PELLOW et al., 1985; HOGG, 1996; BRADLEY et al., 2007).

Neste teste, observou-se que os animais tratados com o (S)-(+)-Linalol (na dose de 100 mg/kg) apresentaram modificações comportamentais indicativas de um possível efeito ansiolítico, caracterizadas por aumento no número de entradas e no tempo de permanência nos braços abertos (MORATO; BRANDÃO, 1997; LEITE; SIQUEIRA, 2006). Entretanto, os animais tratados com (R)-(-)-Linalol (nas doses de 100 e 150 mg/kg) e (RS)-(±)-Linalol (na dose de 150 mg/kg) apenas reduziram o número de entradas nos braços fechados, sem causar um aumento significativo do número de entradas nos braços abertos (Gráficos 8 e 9, p. 70 e 71). É necessário ressaltar que, nestas doses, foi evidenciada sedação nos animais tratados com (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol no Teste do Campo Aberto (Gráficos 1 e 2, p. 63 e 64), o que pode ter interferido com a atividade locomotora dos animais no Teste do Labirinto. Ou seja, como o (S)-(+)-Linalol não causou sedação, o efeito ansiolítico pôde ser claramente evidenciado, ao contrário das outras formas do Linalol. Além disso, estes dados corroboram os resultados apresentados nos testes anteriores, pois demonstra que o efeito do (RS)-(±)-Linalol está fortemente relacionado ao do (R)-(-)-Linalol.

Na realização deste teste, utilizamos o Diazepam, na dose de 1 mg/kg, como droga padrão de efeito ansiolítico. Os animais tratados com o Diazepam aumentaram significativamente o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos, enquanto que nos braços fechados diminuíram o tempo de permanência, mas aumentaram o número de entradas significativamente. Nossos resultados estão de acordo com estudos previamente publicados por Moser (1989), Helton et al. (1996) e Eguchi, Inomata e Saito (2001) (GRUNDMAN et al., 2007).

Finalmente, foi realizada uma avaliação comparativa da atividade anticonvulsivante dos Linalóis. Os modelos de escolha foram os Testes das Convulsões induzidas pelo Pentilenotetrazol, Picrotoxina e Eletrochoque Auricular Máximo, uma vez que já existem estudos que comprovam a atividade anticonvulsivante da forma racêmica do Linalol nesses testes (ELISABETSKY; COELHO DE SOUZA; DOS SANTOS, 1995; BARROS; ELISABETSKY, 1996).

Os testes de triagem que têm dominado a pesquisa para novas drogas anticonvulsivantes são os Testes das Convulsões Induzidas pelo PTZ e EAM. Estes dois modelos formam a base da triagem porque eles identificam individualmente diferentes DAEs e, combinados, foram considerados capazes de identificar todas as DAEs (MELDRUM, 2002). Eles podem prever a eficácia clínica e o mecanismo de ação das drogas (BOURGEOIS, 1998; OLIVEIRA et al., 2001).

O PTZ é um derivado tetrazol com potente ação convulsivante (STONE, 1970; RHODES; FRYE, 2004). O modelo das convulsões induzidas pelo PTZ é considerado um modelo experimental válido para as convulsões generalizadas mioclônicas e crises de ausência em humanos (LOSCHER; SCHMIDT, 1988; SAYYAH et al., 2004), reproduzindo um quadro semelhante ao encontrado no “pequeno mal” epilético (SAGRATELLA, 1998; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002).

Os sintomas decorrentes da administração do PTZ são acompanhados de um padrão de ativação focal do SNC, caracterizado por contrações mioclônicas e espasmos clônicos seguindo-se, geralmente, de uma convulsão tônica generalizada (OLIVEIRA et al., 2001).

Neste teste, evidenciamos uma proteção contra as convulsões causada, principalmente, pelo (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol, na dose de 300 mg/kg, onde a percentagem de proteção foi a mesma para estas duas formas (Quadro 3, p. 73). Houve também um aumento da latência para o início das

convulsões, sendo que na dose de 100 mg/kg apenas o (RS)-(±)-Linalol aumentou significativamente. No entanto, na dose de 200 mg/kg, foi evidenciada uma maior relação de efeito entre o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol. E na dose de 300 mg/kg as três formas do linalol aumentaram a latência de forma significativa (Gráfico 10, p. 73). Com relação à mortalidade, a percentagem foi baixa, chegando a 0% nos animais tratados com (S)-(+)-Linalol, na dose de 200 mg/kg, e com (RS)-(±)-Linalol, na dose de 300 mg/kg, mostrando que não houve uma potencialização do efeito tóxico do PTZ, ao contrário do efeito observado com outro monoterpene de estrutura química semelhante, a Hidroxidihidrocarvona, que apresentou uma alta percentagem de mortes nos animais (OLIVEIRA, 2006).

De maneira semelhante, Elisabetsky, Coelho de Souza e dos Santos (1995) demonstraram o efeito anticonvulsivante do (RS)-(±)-Linalol neste teste. Assim, a partir destes resultados, podemos sugerir que o efeito anticonvulsivante semelhante a drogas utilizadas no “pequeno mal” epilético da forma racêmica está relacionado, principalmente, ao seu enantiômero, (R)-(-)-Linalol, o que pode ser mais bem evidenciado na dose de 200 mg/kg. Além disso, percebe-se que, com o aumento da dose, a especificidade da ação diminui, de modo que, na maior dose testada, não houve diferença entre os enantiômeros e o racemato.

Como o mecanismo de ação do PTZ envolve uma inibição da atividade do GABA no receptor GABA_A (MELDRUM, 1981; GALE, 1992; WESTMORELAND et al., 1994; AMABEOKU; GREEN; KABATENDE, 2007), provavelmente atuando no sítio benzodiazepínico (REHAVI; SKOLNICK; PAUL, 1982; JUNG; LAL; GATCH, 2002), o modelo padrão utilizado foi o Diazepam (4 mg/kg).

O Diazepam é um benzodiazepínico que age aumentando o efeito inibitório do GABA por interagir com o sítio de ligação para benzodiazepínicos nos receptores GABAérgicos tipo A, facilitando a abertura dos canais de cloreto mediada por GABA, inibindo, assim, as crises convulsivas nos camundongos (SIEGHART, 1992; RUJJANAWATE; KANJANAPOTHI; PANTHONG, 2003). Em nossos experimentos, o Diazepam mostrou-se capaz de proteger em 100% os animais das convulsões.

Na tentativa de melhor caracterizar esta relação entre os Linalóis na atividade anticonvulsivante, o segundo modelo utilizado foi o Teste das Convulsões Induzidas pelo Eletrochoque Auricular Máximo, que se baseia na observação de que a estimulação, por meio de pulsos elétricos repetitivos e usando parâmetros

adequados, é capaz de induzir um padrão característico de atividade epiléptica em diferentes estruturas neuronais que, auto mantida, é comumente denominada como pós-descarga (QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002).

Este teste é mais utilizado, frequentemente, como um modelo animal para a identificação da atividade anticonvulsivante de drogas eficazes no “grande mal” (CARLINI, 1985; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002). O teste do Eletrochoque identifica agentes ativos contra convulsões tônico-clônicas generalizadas, devido ao bloqueio da propagação das convulsões (LOSCHER; SCHMIDT, 1988; BLANCO et al., 2007).

Os resultados obtidos neste teste evidenciam uma proteção e uma redução na duração das convulsões nos animais tratados com as três formas de Linalol, indistintamente nas doses de 200 e 300 mg/kg, sendo que o (RS)-(±)-Linalol protegeu 100% dos animais na dose de 300 mg/kg (Quadro 4, p. 75), corroborando os resultados obtidos por Elisabetsky, Coelho de Souza e dos Santos (1995) com a forma racêmica. Isto indica que o (RS)-(±)-Linalol exerce seu efeito de forma semelhante a drogas anticonvulsivantes utilizadas para o tratamento do “grande mal” epiléptico, tanto devido ao seu enantiômero (S)-(+)-Linalol quanto ao (R)-(-)-Linalol.

Nas doses de 200 e 300 mg/kg, os três linalóis reduziram significativamente a duração das convulsões. Contudo, na dose de 100 mg/kg, o (RS)-(±)-Linalol provocou um aumento na duração das convulsões (Gráfico 11, p. 75). Estes resultados não explicitam diferenças entre as atividades dos três linalóis. Além disso, o comportamento inesperado do (RS)-(±)-Linalol não pode ser conclusivo, pois se trata de um resultado isolado.

A Fenitoína, na dose de 25 mg/kg, foi a droga padrão de escolha. É altamente eficaz em reduzir a intensidade e a duração das convulsões induzidas eletricamente em camundongos, embora seja ineficaz contra as convulsões induzidas pelo PTZ. Clinicamente, isto é explicável pelo fato de que a Fenitoína é utilizada em várias formas de crises parciais e generalizadas, embora não contra as crises de ausência. Atua bloqueando a excitabilidade da membrana, por uma ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem (RANG et al., 2004). Em nossos resultados, a Fenitoína protegeu os animais das convulsões em 75% e da morte em 100%, apresentando uma diminuição significativa das convulsões.

Para investigar melhor a participação das três formas do Linalol no sistema GABAérgico, tendo em vista estudos prévios comprovando a atuação da

forma racêmica neste teste (BARROS; ELISABETSKY, 1996), foi utilizado o Teste das Convulsões Induzidas pela Picrotoxina (PIC), que é um estimulante do SNC sendo utilizada na indução química de convulsões através da inibição dos receptores GABAérgicos. Trata-se de um modelo de epilepsia focal recorrente para crises do tipo “pequeno mal” ou de crises de ausência (MELLO; BORTOLOTTI; CAVALHEIRO, 1986; QUINTANS-JÚNIOR; MELLO, 2006). A reversão da estimulação induzida pela picrotoxina é considerada um parâmetro eficaz no estudo de drogas anticonvulsivantes que atuam em mecanismos envolvidos com o sistema GABAérgico (N’GOUEMO; NQUEMBY-BINA; BALDY-MOULINIER, 1994; ZIA et al, 1995; HUANG et al., 2001; QIAN et al., 2005).

Nossos resultados mostraram que o (R)-(-)-Linalol e o (RS)-(±)-Linalol promoveram proteção para o desenvolvimento das convulsões, evidenciada, principalmente na dose de 300 mg/kg, podendo ser observado um efeito sinérgico, semelhante ao demonstrado no teste do PTZ (Quadro 5, p. 77). Na dose de 200 mg/kg, apenas o (RS)-(±)-Linalol aumentou a latência para o início das convulsões, enquanto que na dose de 300 mg/kg esse aumento foi provocado pelos três Linalóis, sugerindo, desta forma, que o efeito anticonvulsivante do (RS)-(±)-Linalol está relacionado principalmente com o seu enantiômero (R)-(-)-Linalol, embora haja uma participação do (S)-(+)-Linalol (Gráfico 12, p. 77).

Anticonvulsivantes clássicos, tais como Diazepam, têm efeito protetor contra as convulsões induzidas pela picrotoxina (DEYN et al., 1992; DE SOUSA; NÓBREGA; ALMEIDA, 2007). Resultados semelhantes com o Diazepam (4 m/kg) foram observados em nossos experimentos, uma vez que o Diazepam promoveu uma proteção significativa contra as convulsões.

Conclusões

VIII – CONCLUSÕES

Diante da análise dos resultados obtidos no presente estudo, nas doses utilizadas e via testada, conclui-se que:

- O (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol induzem alterações comportamentais semelhantes às de drogas depressoras do SNC, observadas na Triagem Farmacológica Comportamental e no Teste do Campo Aberto;
- O (R)-(-)-linalol e o (RS)-(±)-linalol possuem efeitos sedativos e interferem com a atividade locomotora dos animais tratados com essas substâncias;
- O (S)-(+)-Linalol apresenta características de droga com perfil ansiolítico, por ter aumentado o número de entradas e o tempo de permanência dos animais nos braços abertos no Teste do Labirinto em Cruz Elevado;
- O (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol apresentam atividade anticonvulsivante, sendo mais evidente nos animais tratados com o (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol;
- A enantioseletividade dos compostos teve influência direta nos efeitos das três formas do Linalol, uma vez que essas estruturas são basicamente semelhantes em suas ações farmacológicas, embora tenham algum grau de seletividade, demonstrando que a molécula com o grupo hidroxil na configuração R do carbono 3 é mais bioativa do que a molécula com a configuração S, exceto quanto à atividade ansiolítica.

Referências

REFERÊNCIAS

ALDRICH, J. R.; LUSBY, W. R.; KOCHANSKY, J. P.; ABRAMS, C. B. Volatile compounds from the predatory insect *Podisus maculiventris*: male and female metathoracic scent gland and female dorsal abdominal gland secretions. **Journal of Chemical Ecology**, v. 10, p. 561-568, 1984.

ALDRICH, J. R.; LUSBY, W. R.; KOCHANSKY, J. P. Identification of a new predaceous stink bug pheromone and its attractiveness to the Eastern Yellowjacket. **Experientia**, v. 42, p. 583-585, 1986.

ALMEIDA, R. N.; HIRUMA, C. A.; BARBOSA-FILHO, J. M. Analgesic effect of rotundifolone in rodents. **Fitoterapia**, v. 67, p. 334-338, 1996.

ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M.; DINIZ, R.S.T.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; POLARI, R.M.; BARBOSA-FILHO, J.M.; AGRA, M.F.; DUARTE, J.C.; FERREIRA, C.D.; ANTONIOLLI, A.R.; ARAÚJO, C.C. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no Sistema Nervoso Central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.80, p. 72-76, 1999.

ALMEIDA, R. N.; NAVARRO, D. S.; BARBOSA-FILHO, J. M. Plants with central analgesic activity. **Phytomedicine**, v. 8, p. 310-322, 2001.

ALMEIDA, R. N.; MOTA, S. C.; LEITE, J. R. Óleos essenciais com propriedades anticonvulsivantes. **Boletim Latinoamericano Caribe de Plantas Mediciniais Aromáticas**, v. 2, p. 3-6, 2003.

ALMEIDA, R. N.; MOTA, S. C.; FATURI, C. B.; CATALANI, B.; LEITE, J. R. Anxiolytic-like effects of rose oil inhalation on the elevated plus-maze test in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 77, p. 361-364, 2004.

ALMEIDA, R. N.; BARBOSA-FILHO, J. M. Drogas psicotrópicas. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**, 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.1, p. 3-23.

ALMEIDA, R.N.; OLIVEIRA, T.M.L. Triagem Farmacológica Comportamental. In: ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**, 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.11, p. 131-137.

ALMEIDA, I.; ALVIANO, D. S.; VIEIRA, D. P.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; LOPES, A. H.; ALVIANO, C. S.; ROSA, M. S. Antigiardal activity of *Ocimum basilicum* essential oil. **Parasitology Research**, v. 101, p. 443-452, 2007.

ALVIANO, W. S.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; ALVIANO, D. S.; BIZZO, H. R.; SOUTO-PADRÓN, T.; RODRIGUES, M. L.; BOLOGNESE, A. M.; ALVIANO, C. S.; SOUZA, M. M. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 20, p. 101-105, 2005.

- AMABEOKU, G. J.; GREEN, I.; KABATENDE, J. Anticonvulsant activity of *Cotyledon orbiculata* L. (Crassulaceae) leaf extract in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 1-7, 2007.
- ANGRINI, M.; LESLIE, J.C.; SHEPHARD, R. A. Effects of propranolol, buspirone, pCPA, reserpine and chlordiazepoxide on open-field behaviour. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 59, p. 387-397, 1998.
- ARGAL, A.; PATHAK, A. K. CNS activity of *Calotropis gigantea* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 142-145, 2006.
- 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**, v. 15, p. 149-156, 1973.
- AVANZINI, G; FRANCESCHETTI, S. Cellular biology of epileptogenesis. **The Lancet: Neurology**, v. 2, 2003.
- BESAG, F. M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. **Expert Opin Drug Saf**, v.3, p. 1-8, 2004.
- BAROCELLI, E.; CALCINA, F.; CHIAVARINI, M.; IMPICCIATORE, M.; BRUNI, R.; BIANCHI, A.; BALLABENI, V. Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida* Reverchon "grosso" essential oil. **Life Sciences**, v. 76, p. 213-223, 2004.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos**. 1. ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan, 2001, 166p.
- BARROS, D. M.; ELISABETSKY, E. Atividade anticonvulsivante do linalol em convulsões induzidas por picrotoxina e estriçnina. Page 120, In: **Annals of the XIV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil**. Florianópolis, EDEME, Florianópolis, Brasil, 1996.
- BAUMANN, P.; ZULLINO, D. F. Enantiomer's potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. **European Neuropsychopharmacology**, v. 12, p. 433-444, 2002.
- BEHNAM, S.; FARZANEH, M.; AHMADZADEH, M.; TEHRANI, A. S. Composition and antifungal activity of essential oils of *Mentha piperita* and *Lavandula angustifolia* on post-harvest phytopathogens. **Commun Agric Appl Biological Sciences**, v. 71, p. 1321-1326, 2006.
- BERNREUTHER, A.; SCHREIER, P. Multidimensional gas chromatography/mass spectrometry: a powerful tool for the direct chiral evaluation of aroma compounds in plant tissues: II. Linalool in essential oils and fruits. **Phytochemistry Anal**, v. 2, p. 167-170, 1991.

- BESTMANN, H. J.; ERLER, J.; VOSTROWSKY, O.; WASSERTHAL, L. Duftstoffe aus den abdominalen haarbuscheln des männlichen totenkopfsch warmers *Acherontia atropos* (Lepidoptera: Sphingidae). **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 48c, p. 510-514, 1993.
- BICKERS, D.; CALOW, P.; GREIM, H.; HANIFIN, J. M.; ROGERS, A. E.; SAURAT, J. H.; SIPES, I. G.; SMITH, R. L.; TAGAMI, H. A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 919-942, 2003.
- BLANCHARD, R. J.; YODKO, E. B.; RODGERS, R. J.; BLANCHARD, D. C. Defense system psychopharmacology: an ethiological approach to the pharmacology of fear and anxiety. **Behavioral Brain Research**, v. 58, p. 155-165, 1993.
- BLANCO, M. M.; COSTA, C. A. R. A.; FREIRE, A. O.; SANTOS JÚNIOR, J. G.; COSTA, M. Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. **Phytomedicine**, p. 2-6, 2007.
- BORG-KARLSON, A-K. Chemical and ethological studies of pollination in the genus *Ophrys* (Orchidaceae). **Phytochemistry**, v. 29, p. 1359-1387, 1990.
- BORG-KARLSON, A-K.; ENGLUND, F. O.; UNELIUS, C. R. Dimethyl oligosulphides, major volatiles released from *Sauromatum guttatum* and *Phallus impudicus*. **Phytochemistry**, v. 35, p. 321-323, 1994.
- BOURGEOIS, B. F. D. New antiepileptic drugs. **Archives of Neurology**, v. 55, p. 1181, 1998.
- BRADLEY, B. F.; STARKEY, N. J.; BROWN, S. L.; LEA, R. W. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 517-525, 2007.
- BRAGGIO, M. M. Plantas medicinais – noções básicas e aplicações na agropecuária. **Biológico**, v. 65, p. 45-46, 2003.
- BREHERET, S.; TALOU, T.; RAPIOR, S.; BESSIERE, J-M. Monoterpenes in the aromas of fresh wild mushrooms (Basidiomycetes). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, p. 831-836, 1997.
- BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4. ed. v. 1. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. cap. 5. p.180-233.
- BUDAVARI, S. The Merck Index; an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. **Merck and Co. Inc. Rahway**, v. 11, 1989.
- BURKE, W.; KRATOCHVIL, C. J. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 4, p. 20-24, 2002.

CALIXTO, J.B. Medicamentos Fitoterápicos. In: YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**. Chapecó: Argos, 2001.

CARLINI, E. A.; BURGOS, V. Screening farmacológico de ansiolíticos: metodologia laboratorial e comparação entre o diazepam e o clorobenzapam. **Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria**, v. 1, p. 25-31, 1979.

CARLINI, E. A. **Farmacologia pré-clínica, clínica e toxicológica do capim-cidrão (*Cymbopogon citratus*)**. Brasília: CEME, 1985.

CARLINI, E. A.; CONTAR, J. D. P.; SILVA-FILHO, A. R.; SILVEIRA-FILHO, N.; FROCHTENGARTEN, M. L.; BUENO, O. F. A. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf.). I. Effects of teas prepared from the leaves on laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 17, p. 37-64, 1986.

CARLINI, E. A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 3, p. 501-512, 2003.

CASABLANCA, H.; GRAFF, J. B.; FAUGIER, V.; FLEIG, F.; GRENIER, C. Enantiomeric distribution studies of linalool and linalyl acetate: a powerful tool for authenticity control of essential oils. **Journal High Resolution Chromatography**, v. 21, p. 107-112, 1998.

CELIK, S.; OZKAYA, A. Effects of intraperitoneally administered lipoic acid, vitamin E, and linalool on the level of total lipid and fatty acids in guinea pig brain with oxidative stress induced by H₂O₂. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 35, p. 547-552, 2002.

CHADHA, A.; MADYASTHA, K. M. Metabolism of geraniol and linalool in the rat and effects on liver and lung microsomal enzymes. **Xenobiotica**, v. 14, p. 365-374, 1984.

CHEN, S. W.; WANE, W. J.; LI, W. J.; WANG, R.; LI, Y. L.; HUANG, Y. N.; LIANG, X. Anxiolytic-like effect of asiaticoside in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 85, p. 339-344, 2006.

CHERNG, J. M.; SHIEH, D. E.; CHIANG, W.; CHANG, M. Y.; CHIANG, L. C. Chemopreventive effects of minor dietary constituents in common foods on human cancer cells. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 71, p. 1500-1504, 2007.

CHIANG, L. C.; CHIANG, W.; CHANG, M. Y.; NG, L. T.; LIN, C. C. Antileukemic activity of selected natural products in Taiwan. **American Journal Chinese Medicine**, v. 31, p. 37-46, 2003.

CHIANG, L. C.; NG, LT; CHENG, P. W.; CHIANG, W.; LIN, C. C. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 32, p. 811-816, 2005.

CHILDERS, S. R. Opioid receptor-coupled second messenger systems. **Life Sciences**, v. 48, p. 1991-2003, 1991.

CLAUDINO, F. S. **Caracterização da atividade anticonvulsivante de epóxi-carvona em modelos animais**. 2007.152p. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Guibenkian, 1994, p. 190-193.

COSTA, J.C., RUSSO, R.E., GUILHERMO, G.; VELLUTI, J.C. Bases celulares da epilepsia. **Jornal da Liga Brasileira de Epilepsias**. v. 5, p. 9-17, 1992.

COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; SILVA, M. R.; MOTA, M. L.; SANTOS, N. K. A.; CARDOSO, A. L. H.; LEMOS, T. L. G. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martrusu*, *Lippia sidoides* e *Syzygium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 304-309, 2005.

CUNHA, D. C. **Produção de tubérculos e de óleo essencial de priprioca (*Cyperus articulatus* L.), em função da adubação orgânica e calagem**. 2006. 89f. Dissertação de Mestrado (Mestre em agronomia – solos e nutrição em plantas) – Universidade federal Rural da Amazônia, 2006.

CZAPINSKI, P.; BLASZCZYK, B.; CZUCZWAR, S. J. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. **Currents Topics in Med Chem**, v. 5, p. 3-14, 2005.

D'AURIA, F. D.; TECCA, M.; STRIPPOLI, V.; SALVATORE, G.; BATTINELLI, L.; MAZZANTI, G. Antifungal activity of *Lavandula angustifolia* essential oil against *Candida albicans* yeast and mycelial form. **Medical Mycology**, v. 43, p. 391-396, 2005.

DALLMEIER, K.; CARLINI, E. A. Anesthetic, hypothermic, myorelaxant and anticonvulsant effects of synthetic eugenol derivatives and natural analogues. **Pharmacology**, v. 22, p. 113-127, 1981.

DAWSON, G. R.; TRICKLEBANK, M. D. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 16, p. 33-36, 1995.

DE SOUSA, D. P.; RAPHAEL, E.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. Antinociceptive profile of 2-phenylselenenyl-1,8-cineole in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, p. 910-911, 2004.

DE SOUSA, D. P.; OLIVEIRA, F. S.; ALMEIDA, R. N. Evaluation of the Central Activity of Hydroxydihydrocarvone. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 4, p. 811-812, 2006.

DE SOUSA, D. P.; GONÇALVES, J. C. R.; QUINTANS-JÚNIOR, L.; CRUZ, J. S.; ARAÚJO, D. A. M.; ALMEIDA, R. N. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. **Neuroscience Letters**, v. 401, p. 231-235, 2006a.

DE SOUSA, D. P.; SCHEFER, R. R.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. Synthesis and antidepressant evaluation of three para-benzoquinone mono-oximes and their oxy derivatives. **Molecules**, v. 11, p. 148-155, 2006b.

DE SOUSA, D. P.; NÓBREGA, F. F. F.; ALMEIDA, R. N. Influence of the chirality of (R)-(-)- and (S)-(+)-carvone in the Central Nervous System: A comparative study. **Chirality**, v. 19, p. 264-268, 2007.

DE SOUSA, D. P.; M-JÚNIOR, E. V.; OLIVEIRA, F. S.; ALMEIDA, R. N.; NUNES, X. P.; BARBOSA-FILHO, J. M. Antinociceptive activity of structural analogues of Rotundifolone: structure-activity relationship. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 62c, p. 39-42, 2007a.

DE SOUSA, D. P.; NÓBREGA, F. F. F.; CLAUDINO, F. S.; ALMEIDA, R. N.; LEITE, J. R.; MATTEI, R. Pharmacological effects of the monoterpene α , β -epoxy-carvone in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 23-28, 2007b.

DEYN, P. P. D.; D'HOOGE, R.; MARESCAU, B.; PEI, Y. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. **Epilepsy Research**, v. 12, p. 87-110, 1992.

DO SOCORRO, S.; ROSA, M. S.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; BIZZO, H. R.; ALMEIDA, R. I.; SOARES, R. M.; SOUTO-PADRÓN, T.; ALVIANO, C. S.; LOPES, A. H. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. **Antimicrobe Agents Chemotherapy**, v. 47, p. 1895-1901, 2003.

DUARTE, M. C.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L.; DELARMELINA, C. Anti-candida activity of brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305-311, 2005.

DUNHAM, N.W.; MIYA, T.S. A note on simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 46, p. 208-209, 1957.

EDER, E.; HENSCHER, D.; NEUDECKER, T. Mutagenic properties of allylic and α,β -unsaturated compounds: considerations of alkylating mechanisms. **Xenobiotica**, v. 12, p. 831-848, 1982.

EGUCHI, J.; INOMATA, Y.; SAITO, K. The anxiolytic-like effect of MCI-225, a selective NA reuptake inhibitor with 5-HT₃ receptor antagonism. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 68, p. 677-683, 2001.

EL-DIN, A. T. Molluscicidal effect of three monoterpenes oils on schistosomiasis and fascioliasis vector snails in Egypt. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 36, p. 599-612, 2006.

ELISABETSKY, E.; CASTILHOS, Z. C. **International Journal of Crude Drug Research**, v. 28, p. 49, 1990.

ELISABETSKY, E.; COELHO DE SOUZA, G. P.; DOS SANTOS, M. A. C.; SIQUEIRA, I. R.; AMADOR, T. A. Sedative properties of linalool. **Fitoterapia**, v. 66, p. 407-414, 1995.

ELISABETSKY, E.; MARSCHNER, J.; SOUZA, D. O. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. **Neurochemical Research**, v. 20, p. 461-465, 1995.

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

FARZANEH, M.; AHMADZADEH, M.; HADIAN, J.; THERANI, A.S. Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of three species of *Artemisia* on some soil-borne phytopathogens. **Commun Agric Appl Biological Sciences**, v. 71, p. 1327-1333, 2006.

FERNÁNDEZ-GUASTI, A.; FERREIRA, A.; PICAZO, O. Diazepam, but not buspirone, induces similar anxiolytic-like actions in lactating and ovariectomized Wistar rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 70, p. 85-93, 2001.

FISHER, K.; PHILLIPS, C. A. The effect of lemon, orange and bergamot essential oils and their components on the survival of *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus* in vitro and in food systems. **Journal of Applied Microbiology**, v. 101, p. 1232-1240, 2006.

FLINT, J. Animal models of anxiety and their molecular dissection. **Seminars in Cell Developmental Biology**, v. 14, p. 37-42, 2003.

FOGELMAN, S.; GREENBLATT, D. J. In: LIEBERMAN, J. A.; TASMAN, A. **Psychiatric drugs**. Singapore: Harcourt Asia, 2000. p. 130.

FORD, R. A.; DOMEYER, B.; EASTERDAY, O.; MAYER, K.; MIDDLETON, J. Criteria for development of a database for safety evaluation of fragrance ingredients. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 31, p. 166-181, 2000.

FRANCO, I. J.; FONTANA, V. L. **Ervas e Plantas – A medicina dos simples**. 7 ed. Erechim: Livraria Vida Ltda. 2002.

FRANCO, C. I. F.; MORAIS, L. C. S. L.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ALMEIDA, R. N.; ANTONIOLLI, A. R. CNS pharmacological effects of the hydroalcoholic extract of *Sida cordifolia* L. leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, p. 275-279, 2005.

FRENCH, J. A.; KANNER, A. M.; BAUTISTA, J.; ABOU-KHALIL, B.; BROWNE, T.; HARDEN, C. L.; THEODORE, W. H. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American

Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Neurology**, v. 62, p. 1252-1260, 2004a.

FRENCH, J. A.; KANNER, A. M.; BAUTISTA, J.; ABOU-KHALIL, B.; BROWNE, T.; HARDEN, C. L.; THEODORE, W. H. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Neurology**, v. 62, p. 1261-1273, 2004b.

GALE, K. GABA and epilepsy: basic concepts from preclinical research. **Epilepsia**, v. 33, p. 3-12, 1992.

GALEOTTI, N.; MANNELLI, L. D. C.; MAZZANTI, G.; BARTOLINI, A.; GHELARDINI, C. Menthol: a natural analgesic compound. **Neuroscience Letters**, v. 322, p. 145-148, 2002.

GONZAGA, W. A.; WEBER, A. D.; GIACOMELLI, S. R.; SIMIONATTO, E.; DALCOL, I. I.; DESSOV, E. C.; MOREL, A. F. Composition and antibacterial activity of the essential oils from *Zanthoxylum rhoifolium*. **Plant Med.**, v. 69, p. 773-775, 2003.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2000, 240 p.

GRUNDMANN, O.; NAKAJIMA, J.-I.; SEO, S.; BUTTERWECK, V. Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus-maze test. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 406-411, 2007.

HALL, C.S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v.18, p. 385-403, 1934.

HEATH, R.; LANDOLT, P.; DUEBEN, B.; SCENCZEWSKI, B. Identification of floral compounds of night-blooming jessamine attractive to cabbage looper moths. **Environmental Entomology**, v. 21, p. 854-859, 1992.

HEGNAUER, R. Verbreitung atherischer Ole im Pflanzenreich. In: KUBECZA, K. H. **Vorkommen und Analytik atherischen Ole**. Stuttgart: Thieme, 1979. p. 1-10.

HELTON, D. R.; BERGER, J. E.; CZACHURA, J. F.; RASMUSSEN, K.; KALLMAN, M. J. Central nervous system characterization of the new cholecystokinin B antagonist LY288513. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 53, p. 493-502, 1996.

HENIKA, P. R.; FRIEDMAN, M.; LEVIN, C. E.; MANDRELL, R. E. Antibacterial activities of plant essential oils and their components against *Escherichia coli* O157: H7 and *Salmonella enterica* in apple juice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 6042-6048, 2004.

- 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**, v. 29, p. 1925-1932, 2004.
- HOET, S.; STÉVIGNY, C.; HÉRENT, M. F.; QUETIN-LECLERCG, J. Antitrypanosomal compounds from the leaf essential oil of *Strychnos spinosa*. **Plant Med**, v. 72, p. 480-482, 2006.
- HOFERL, M.; KRIST, S.; BUCHBAUER, G. Chirality influences the effects of linalool on physiological parameters of stress. **Plant Med**, v. 72, p. 1188-1192, 2006.
- HOGG, S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 54, p. 21-30, 1996.
- HUANG, R. Q.; BELL-HORNER, C. L.; DIBAS, M. I.; COVEY, D. F.; DREWE, J. A.; DILLON, G. H. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, p. 986-995, 2001.
- HUOT, J.; RADOUCO-THOMAS, C. Qualitative and quantitative evaluation of experimentally-induced seizures. In: MERCIER, J. **Anticonvulsant Drugs**, v. 1. Oxford: Pergamon, p. 123-185, 1973.
- HUTT, A. J.; VALENTOVÁ, J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates. **Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae**, p. 7-23, 2003.
- IACOBELLIS, N. S.; CANTORE, P. L.; CAPASSO, F.; SENATORE, F. Antibacterial Activity of *Cuminum cyminum* L. and *Carum carvi* L. Essential Oils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 57-61, 2005.
- JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives). Safety evaluation of certain food additives. Who Food Additives Series: 42. Prepared by the fifty-first meeting of the Joint FAO/WHO. Expert Committee on Food Additives. **World Health Organization**, Geneva, 1999.
- JIROVETZ, L.; BUCHBAUER, G.; SHAFI, P. M.; ABRAHAM, G. T. Analysis of the essential oil of the roots of the medicinal plant *Kaempferia galanga* L. (Zingiberaceae) from South-India. **Acta Pharmaceutica Turcica**, v. 43, n. 2, p. 107-110, 2001.
- JOHANSSON, C.; AHLENIUS, S. Evidence for the involvement of 5-HT_{1A} receptors in the mediation of exploratory locomotor activity in the rat. **Journal of Psychopharmacology**, v. 3, p. 32-35, 1989.
- JUNG, M. E.; LAL, H.; GATCH, M. B. The discriminative stimulus effects of pentylentetrazol as a model of anxiety: recent developments. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 26, p. 429-439, 2002.

KAISER, R. New or uncommon volatile components in the most diverse natural scents. **EPPOS Special Number 15th Journees Internationales Huiles Essentielles**, p. 17-47, 1997.

KAMETANI, H. Analysis of age-related-changes in stress-induced grooming in the rat. Differential behavioral profile of adaptation to stress. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 525, p. 101-113, 1988.

KARLAGANIS, G. **CAS: 78-70-6**. France: UNEP Publications, 2002. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78706.pdf>> Acesso em: 12/04/2007.

KASTURE, V. S.; KASTURE, S. B.; CHOPDE, C. T. Anticonvulsive activity of *Butea monosperma* flowers in laboratory animals. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 72, p. 965-972, 2002.

KNIO, K. M.; USTA, J.; DAGHER, S.; ZOURNAJIAN, H.; KREYDIYYEH, S. Larvicidal activity of essential oils extracted from commonly used herbs in Lebanon against the seaside mosquito, *Ochlerotatus caspius*. **Bioresour Technology**, v. 15, 2007.

KNUDSEN, J. T.; TOLLSTEN, L.; BERGSTROM, G. Floral scents: A check-list of volatile compounds isolated by head-space techniques. **Phytochemistry**, v. 33, p. 253-280, 1993.

KOMAE, H.; NISHI, A.; TANAKA, T.; HAYASHI, N.; WESOU, C.; KUWAHARA, Y. Major components in the hairpencil secretions of Danaid butterflies from far East Asia. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 10, p. 181-183, 1982.

KOPPENHOEFER, B.; BEHNISCH, R.; EPPERLEIN, U.; HOLZSCHUH, H.; BERNREUTHER, A. Enantiomeric odor differences and gas chromatographic properties of flavors and fragrances. **Perfum Flavor**, v. 19, p. 1-14, 1994.

KUNOVAC, J. L.; STAHL, S. M. Future directions in anxiolytic pharmacotherapy. **Psychiatry Clinical N. Am.** v. 18, p. 895-909, 1995.

KURODA, K.; INOVE, N.; ITO, Y.; KUBOTA, K.; SUGIMOTO, A.; KAKUDA, T.; FUSHIKI, T. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalol, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. **Journal European Journal of Applied Physiology**, v. 95, p. 107-117, 2005.

LADER, M.; MORTON, S. Benzodiazepine problems. **Br. J. Addict.** v. 86, p. 823-828, 1991.

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M. T. R.; GODINHO, R. O.; LIMA, T. C. M. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: Ed. da UFRGS/ Ed. Da UFSC, 2003. cap. 11. 181p.

LAVABRE, M. **Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais**. Rio de Janeiro: Record, 2001. p. 50-160.

LEITE, J.R.; SIQUEIRA, J.S. Métodos para avaliar drogas ansiolíticas. In: ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 14, p. 154-160.

LETIZIA, C. S.; COCCHIARA, J.; LALKO, J.; API, A. M. Fragrance material review on linalool. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 943-964, 2003.

LEWINSOHN, E.; SCHALECHET, F.; WILKINSON, J.; MATSUI, K.; TADMOR, Y.; NAM, K.; AMAR, O.; LASTOCHKIN, E.; LARKOV, O.; RAVID, U.; HIATT, W.; GEPSTEIN, S.; PICHERSKY, E. Enhanced levels of the aroma and flavor compound S-linalool by metabolic engineering of the terpenoid pathway in tomato fruits. **Plant Physiology**, v. 127, p. 1256-1265, 2001.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, p. 657, 1997.

LIMA, I. O.; OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P.; SOUSA, E. L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 197-201, 2006.

LIS-BALCHIN, M.; HART, S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller). **Phytotherapy Research**, v. 13, p. 540-542, 1999.

LOSCHER, W.; SCHMIDT, D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. **Epilepsy Research**, v. 2, p. 145-181, 1988.

LOWRY, C. A.; JOHNSON, P. L.; HAY-SCHMIDT, A.; MIKKELSEN, J.; SHEKHAR, A. Modulation of anxiety circuits by serotonergic systems. **Stress**, v. 8, p. 233-246, 2005.

LU, Y.; ZHAO, Y. P.; WANG, Z. C.; CHEN, S. Y.; FU, C. X. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Actinidia macrosperma* from China. **National Productivity Research**, v. 21, p. 227-233, 2007.

MATTEI, R.; FRANCA, C. I. F. Testes gerais para confirmar a ação central. In: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 12, p. 138-142.

MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M. de; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.E. **Plantas Medicinais**. Viçosa : Editora UFV, 1998.

MASUR, J.; MARTZ, R. M. W.; CARLINI, E. A. Effects of acute and chronic administration of *Cannabis sativa* and (-)9-trans tetrahydrocannabinol on the behaviour of rats in an open-field arena. **Psychopharmacology**, v. 19, p. 338-397, 1971.

MELDRUM, B. S. GABA agonists as antiepileptic agents. **Advances in Biochemistry and Psychopharmacology**, v. 26, p. 207-217, 1981.

- MELDRUM, B. S. Do preclinical seizure models preselect certain adverse effects of antiepileptic drugs. **Epilepsy Research**, v. 50, p. 33-40, 2002.
- MELLO, L. E. A. M.; BORTOLOTTI, Z. A.; CAVALHEIRO, E. A. Modelos experimentais de epilepsia: uma revisão. **Neurobiology**, v. 49, p. 231-268, 1986.
- MELLO, J. C. P. **Croton moritibensis: avaliação farmacognóstica, cromatográfica e biológica in vitro e in vivo**. 2006. 67 p. Projeto de Doutorado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá - PR.
- MENDES, F. R.; MATTEI, R.; CARLINI, E. A. Activity of *Hypericum brasiliense* and *Hypericum cordatum* on the central nervous system in rodents. **Fitoterapia**, v. 73, p. 462-471, 2002.
- MERRITT, H. H.; PUTMAN, T. J. Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. **Journal of American Medical Association**, v. 111, p. 1068-1073, 1938.
- MONTGOMERY, K.C. The relationship between fear induced by novel stimulation and exploration behavior. **Journal of Comparative Physiology and Psychology**, v. 48, p. 254-260, 1955.
- MORATO, S.; BRANDÃO, M. L. Paradoxical increase of exploratory behavior in the elevated plus-maze by rats exposed to two kinds of aversive stimuli. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, p. 1113-1120, 1997.
- MOSER, P. C. An evaluation of the elevated plus maze test using the novel anxiolytic buspirone. **Psychopharmacology**, v. 99, p. 48-53, 1989.
- MURRAY, M.; LINCOLM, D. The genetic basis of acyclic oil constituents in *Mentha citrata* Ehrh. **Genetics**, v. 65, p. 457-471, 1970.
- N'GOUEMO, P.; NQUEMBY-BINA, C.; BALDY-MOULINIER, M. Some neuropharmacological effects of an ethanol extract of *Maprounea africana* in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 43, p. 161-166, 1994.
- NOEL, F.; VOLPATO, N.; RIBEIRO, A.; BOLUTARI, E.; CUPELLO, T. Estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam estereoisomerismo. **Infarma**, v. 16, p. 64-67, 2004.
- NUNES, D. S. Chemical approaches to the study of Ethomedicines. In: BALICK, M. J. I.; ELISABETSKY, E.; LAIRD, S. A. **Medicinal resources of the tropical forest biodiversity and its importance to human health**. New York: Columbia University Press, 1996, p. 46.
- NUTT, D. J.; GLUE, P. In: FILE, S.E. **Psychopharmacology of anxiolytics and depressants**. New York: Pergamon, 1991, p. 1-28.

OLIVEIRA, F. A.; ALMEIDA, R. N.; SOUSA, M. F. V.; BARBOSA-FILHO, J. M.; DINIZ, S. A.; MEDEIROS, I. A. Anticonvulsant properties of N-salicyloyltryptamine in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 68, p. 199-202, 2001.

OLIVEIRA, F. S. **Estudo do efeito psicofarmacológico de hidroxidiidrocarvona em camundongos**. 2006. 94p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

OLIVEIRA, F. P.; LIMA, E. O.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. P.; SOUSA, E. L.; SANTOS, B. H. C.; BARRETO, H. M. Effectiveness of *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) essential oil in inhibiting the growth of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical material. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 510-516, 2006.

OZTURK, Y.; AYDINI, S.; BEIS, R.; BASER, K. H. C.; BERBEROGLU, H. Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. **Phytomedicine**, v. 3, p. 139-146, 1996.

PAIVA, A. P. O fenômeno da quiralidade – bases da estereoquímica. **Química**, v. 103, p. 56-61, 2006.

PARK, B. S.; CHOI, W. S.; KIM, J. H.; KIM, K. H.; LEE, S. E. Monoterpenes from thyme (*Thymus vulgaris*) as potential mosquito repellents. **J. Am. Mosq. Control. Assoc**, v. 21, p. 80-83, 2005.

PARKE, D. V.; RAHMAN, K. H. M. Q.; WALKER, R. Effect of linalool on hepatic drug metabolizing enzymes in the rat. **Biochemical Society Transactions**, v. 2, p. 615-618, 1974.

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

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

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**, v. 485, p.165-174, 2004a.

PEANA, A. T.; DE MONTIS, M. G.; SECHI, S.; SIRICANA, G.; D'AQUILA, P. S.; PIPPIA, P. Effects of (-)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, L-glutamate and prostaglandin E₂. **European Journal of Pharmacology**, v. 497, p. 279-284, 2004b.

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

- PEANA, A. T.; RUBATU, P.; PIGA, G. G.; FUMAGALLI, S.; BOATTO, G.; PIPPIA, P.; DE MONTIS, M. G. Involvement of adenosine A₁ and A_{2A} receptors in (-)-linalool-induced antinociception. **Life Sciences**, v. 78, p. 2471-2474, 2006b.
- PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, p. 149-167, 1985.
- PEREZ, G. R. M. Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* fruit. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, p. 43-48, 1998.
- PHILLIPSON, J. D. Phytochemistry and medicinal plants. **Phytochemistry**, v. 56, p. 237-243, 2001.
- PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafio e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.
- PINTO, M. M. M. Importância dos esteroisômeros na terapêutica. **Boletim do CIM**, set/out, p. 1-4, 2005.
- PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, p. 3-33, 2003.
- PULTRINI, A. M.; GALINDO, L. A.; COSTA, M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. **Life Sciences**, v. 78, p. 1720-1725, 2006.
- QIAN, Y. P.; ZHU, Y.; KHALILI, P. PicROTOXIN accelerates relaxation of GABA_C receptors. **Molecular Pharmacology**, v. 67, p. 470-479, 2005.
- QUEIROGA, C. L.; DUARTE, M. C. T.; RIBEIRO, B. B.; MAGALHÃES, P. M. Linalool production from the leaves of *Bursera aloexylon* and its antimicrobial activity. **Fitoterapia**, v. 78, p. 327-328, 2007.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ALMEIDA, R. N.; FALCÃO, A. C. G. M.; AGRA, M. F.; SOUSA, M. F. V.; BARBOSA-FILHO, J. M. Avaliação da atividade anticonvulsivante de plantas do nordeste brasileiro. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 21, p. 179-184, 2002.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; MELLO, L. E. A. M. Métodos para avaliação de drogas anticonvulsivantes. In: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 16, p. 168-178.
- RAGUSO, R. A.; PICHERSKY, E. New perspectives in pollination biology: floral fragrances. A day in the life of linalool molecule: chemical communication in a plant-pollinator system. Part 1: Linalool biosynthesis in flowering plants. **Plant Species Biology**, v. 14, p. 95-120, 1999.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 5ª Edição, 2004.

RAVID, U.; PUTIEVSKY, E.; WEINSTEIN, V.; IKAN, R. Determination of the enantiomeric composition of natural flavouring agents by ¹H-NMR spectroscopy. *In: A baerheim svendsen, JJC Scheffer, eds, Essential oils and aromatic plants. The Netherlands*, p. 135-138, 1985.

RAVIS, W. R.; OWEN, J. S. **Generics and bioequivalence**. USA: CRC Press, 1994, cap. 7.

RE, L.; BAROCCI, S.; SONNINO, S.; MENCARELLI, A.; VIVANI, C.; PAOLUCCI, G.; SCARPANTONIO, A.; RINALDI, L.; MOSCA, E. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. **Pharmacological Research**, v. 42, p. 177-182, 2000.

REHAVI, M.; SKOLNICK, P.; PAUL, S. M. Effects of tetrazole derivatives on [³H] diazepam binding in vitro: correlation with convulsant potency. **European Journal of Pharmacology**, v. 78, p. 353-356, 1982.

REVILLA, J. **Cultivando a saúde em hortas caseiras e medicinais**. 5 ed. Manaus: Edição SEBRAE – INPA, 2004.

RHODES, M. E.; FRYE, C. A. Androgens in the hippocampus can alter, and be altered by ictal activity. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 78, p. 483-493, 2004.

RUJJANAWATE, C.; KANJANAPOTHI, D.; PANTHONG, A. Pharmacological effect and toxicity of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 89, p. 91-95, 2003.

SAGRATELLA, S. **General Pharmacology**, v. 10, p. 153-160, 1998.

SANTORO, G. F.; CARDOSO, M. G.; GUIMARÃES, L. G.; MENDONÇA, L. Z.; SOARES, M. J. Trypanosoma cruzi: activity of essential oils from *Achillea millefolium* L., *Syzygium aromaticum* L. and *Ocimum basilicum* L. on epimastigotes and trypomastigotes. **Experimental Parasitology**, v. 116, p. 283-290, 2007.

SANTOS, C. A. M.; TORRES, K. R.; LEONARST, R. **Plantas medicinais (herbarium, flora et scientia)**. São Paulo: Ícone, 1988. p.1-60.

SANTOYO, S.; CAVERO, S.; JAIME, L.; IBANEZ, E.; SENORANS, F. J.; REGLERO, G. Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with antimicrobial activity from *Origanum vulgare* L.: determination of optimal extraction parameters. **J. Food Prot**, v. 69, p. 369-375, 2006.

SAYYAH, M.; NADJAFNIA, L.; KAMALINEJAD, M. Anticonvulsant activity and chemical composition of *Artemisia dracunculus* L. essential oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 283-287, 2004.

SCHIFFER, R. B. Os distúrbios psiquiátricos na prática médica. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **CECIL – Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 426, v.2, p. 2587-2598.

SCHLINGER, H.; POLING, A. Acute and chronic effects of methsuximide and mephenytoin on delayed-matching-to-performance of pigeons. **Psychopharmacology**. v. 95, p. 82, 1988.

SEN, T.; CHAUDHURI, K. N. Studies on the neuropharmacological aspects of *Pluchea indica* root extract. **Phytotherapy Research**, v. 6, p. 175-179, 1992.

SHAW, D.; ANNETT, J. M.; DOHERTY, B.; LESLIE, J. C. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. **Phytomedicine**, v. 14, p. 613-620, 2007.

SHEN, J.; NIIJIMA, A.; TANIDA, M.; HORII, Y.; MAEDA, K.; NAGAI, K. Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. **Neurosciences Letters**, v. 383, p. 188-193, 2005.

SHNEKER, B.F.; FOUNTAIN, N.B. Epilepsy. **Disease-a-Month**. v. 49, p. 426-447, 2003.

SIANI, A. C.; TAPPIN, M. R. R.; RAMOS, M. F. S.; MAZZEI, J. L.; RAMOS, M. C. K. V.; AQUINO NETO, F. R.; FRIGHETTO, N. Linalool from *Lippia alba*: study of the reproducibility of the essential oil profile and the enantiomeric purity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 3518-3521, 2002.

SIEGHART, W. GABAA receptors: ligand-gated Cl⁻ channels modulated by multiple drug-binding sites. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 13, p. 446-450, 1992.

SILVA BRUM, L. F.; ELISABESTKY, E.; SOUZA, D. O. Effects of linalool on [³H] MK801 and [³H] muscimol binding in mouse cortical. **Phytotherapy Research**, v. 15, p. 422-425, 2001.

SILVA BRUM, L. F.; EMANUELLI, T.; SOUZA, D. O.; ELISABESTKY, E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. **Neurochemical Research**, v. 26, p. 191-194, 2001.

SILVA F.T., LEITE J.R. Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to the Stroop Color-Word Interference Test: A preliminary study. **Physiology & Behavior**. v.70, p. 113-118, 2000.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia – da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2004. cap. 18, p. 467-495.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Organic Chemistry**. 7. ed. New York: LTC, 2001

SONAVANE, G. S.; SARVEIYA, V. P.; KASTURE, V. S.; KASTURE, S. B. Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 71, p. 247-252, 2002.

SONBOLI, A.; SEFIDKON, F.; YOUSEFZADI, M. Antimicrobial activity and composition of the essential oil of *Gontscharovia popovi* from Iran. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 61, p. 681-684, 2006.

SOUSA, O. V.; SOARES-JÚNIOR, D. T.; DEL-VECHIO, G.; MATTOSINHOS, R. G.; GATTAS, C. R.; KAPLAN, M. A. C. Atividades antinociceptiva e antiinflamatória do óleo essencial de cascas de *Duguetia lanceolata* St. Hill., Annonaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, p. 11-14, 2004.

STEPIEN, K.; TOMASZEWSKI, M.; CZUCZWAR, S. J. Profile of anticonvulsant activity and neuroprotective effects of novel and potential antiepileptic drugs – an update. **Pharmacological Reports**, v. 57, p. 719-733, 2005.

STONE, W. E. Convulsant actions of tetrazole derivatives. **Pharmacology**, v. 3, p. 367-370, 1970.

SUGAWARA, Y.; HARA, C.; TAMURA, K.; FUJII, T.; NAKAMURA, K.; MASUJIMA, T.; AOKI, T. Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools. **Analytica Chimica Acta**, v. 365, p. 293-299, 1998.

SUGAWARA, Y.; HARA, C.; AOKI, T.; SUGIMOTO, N.; MASUJIMA, T. Odor distinctiveness between enantiomers of linalool: difference in perception and responses elicited by sensory test and forehead surface potential wave measurement. **Chemical Senses**, v. 25, p.77-84, 2000.

SWINYARD, E. A. Laboratory evaluation of antiepileptic drugs. Review of laboratory methods. **Epilepsia**, v. 10, p. 107-119, 1969.

TANIDA, M.; NIIJIMA, A.; SHEN, J.; NAKAMURA, T.; NAGAI, K. Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. **Neuroscience Letters**, v. 398, p. 155-160, 2006.

TROJNAR, M. K.; MALEK, R.; CHROSCINSKA, M.; NOWAK, S.; BLASZCZYK, B.; CZUCZWAR, S. J. Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. **Pol Journal of Pharmacology**, v. 54, p. 557-566, 2002.

UMEZU, T.; ITO, H.; NAGANO, M.; YAMAKOSHI, H. OOUCHI, M.; SAKANIWA, M.; MORITA, M. Anticonflict effects of rose oil and identification of its active constituents. **Life Sciences**, v. 72, p. 91-102, 2002.

UMEZU, T.; NAGANO, M.; ITO, H.; KOSAKAI, K.; SAKANIWA, M.; MORITA, M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 85, p. 713-721, 2006.

- VIANA, G. S. D.; VALE, T. G.; SILVA, C. M. M.; MATOS, F. J. D. Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, p. 1314-1317, 2000.
- WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open field test: a critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, p. 481-504, 1976.
- WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D.; PAOLI, C. I.; GIANUPI, A.; FILLMANN, H. S.; HASEGAWA, C. Y.; RIBEIRO, A. M. S.; MULLER, A. L.; LANCA, E.; MARQUES, A. **Fitoterapia**, v. 61, p. 445, 1990.
- WATANABE, N.; WATANABE, S.; NAKAJIMA, R.; MOON, J.; SHIMOKIHIRA, K.; INAGAKI, J.; ETOH, H.; ASAI, T.; SAKATA, K.; INA, K. Formation of flower fragrance compounds from their precursors by enzymatic action during flower opening. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 57, p. 1101-1106, 1993.
- WEISS, S. M.; WADSWORTH, G.; FLETCHER, A.; DOURISH, C. T. Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze of anxiety. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 23, p. 265-271, 1998.
- WELAGE, L. S.; KIRKING, D. M.; ASCIONE, F. J.; GAITHER, C. A. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. **J. Am. Pharm. Assoc.** v. 41, p. 856-867, 2001.
- WESTMORELAND, B. F.; BENARROCH, E. E.; DUBE, J. R.; REGAN, T. J.; SANDOK, B. A. **Medical Neurosciences**, p. 307-312, 1994.
- WILLIAMS R. T. Detoxification mechanisms. The metabolism and detoxication of drugs, toxic substances, and other organic compounds, 2nd Edn. Chapsman and Hall Ltd, London, p. 67-69, 1959.
- WU, P.; KUO, M-C.; HO, C-T. Glycosidically bound aroma compounds in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 38, p. 1553-1555, 1990.
- YAMADA, K.; MIMAKI, Y.; SASHIDA, Y. Effects of inhaling the vapor of *Lavandula burnatii* super-derived essential oil and linalool on plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), catecholamine and gonadotropin levels in experimental menopausal female rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, p. 378-379, 2005.
- ZANOLI, P.; ZAVATTI, M.; RIVASI, M.; BRUSIANI, F.; LOSI, G.; PUIA, G.; AVALLONE, R.; BARALDI, M. Evidence that the beta-acids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, p. 87-92, 2007.
- ZAREMBA, P. D.; BIALEK, M.; BLASZCZYK, B.; CIOCZEK, P.; CZUCZWAR, S. J. Non-epilepsy uses of antiepileptic drugs. **Pharmacological Reports**, v. 58, p. 1-12, 2006.

ZHANG, Z. Z.; LI, Y. B.; QI, L.; WAN, X. C. Antifungal activities of major tea leaf volatile constituents toward *Colletorichum camelliae* Masea. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 3936-3940, 2006.

ZIA, A.; SIDDIQUI, B. S.; BEGUM, S.; SURIA, A. Studies on the constituents of the leaves of *Nerium oleander* on behavior pattern in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.49, p. 33-39, 1995.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)