

RECENTES ESTUDOS CLÍNICOS DO EFEITO ANSIOLÍTICO COM ÓLEOS ESSENCIAIS DESENVOLVIDOS NO BRASIL

Diego de Caldas Lacerda ¹
Reinaldo Nóbrega de Almeida ²

INTRODUÇÃO

Ansiedade é um estado de tensão, apreensão e desconforto caracterizado por uma condição de medo excessivo, envolvendo fatores emocionais e fisiológicos (BRAGA et al., 2010). Os transtornos de ansiedade estão entre as condições de saúde mental mais prevalentes e incapacitantes em todo o mundo e têm sido relacionados tanto à hiperatividade na amígdala quanto à diminuição da resposta hipocampal (BAXTER et al., 2013). Essas doenças incluem transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade social (fobia social), fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada (GAD).

O tratamento dos transtornos de ansiedade inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como tratamento de primeira linha, que tem boa tolerância mas está relacionado à disfunção sexual; os benzodiazepínicos que induzem sedação, abuso e dependência; buspirona, que atrasam o efeito clínico; os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase, que estão ligados à baixa tolerância dos pacientes (RAVINDRAN e STEIN, 2010; KOEN e STEIN, 2011). Dessa forma se faz necessário o estudo para descoberta de novas substâncias que tenham eficácia ansiolítica sem trazer tantos efeitos indesejados e que sejam idealmente mais baratas.

Os produtos naturais têm sido usados historicamente como terapia principal ou adjuvante no tratamento de vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos como, epilepsia, distúrbios do sono e ansiedade (ZHAO e MEDEMA, 2016; SALAT et al., 2017). Dentro da coleção natural de compostos com potencial medicinal, os óleos essenciais (OEs) combinam substâncias que muitas vezes são estabelecidas como farmacologicamente ativas no SNC (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2018). OEs de várias espécies e seus compostos isolados foram estudados tanto em animais experimentais quanto em humanos com relação aos seus efeitos sobre a ansiedade, demonstrando o potencial desses compostos como um possível agente para o tratamento dos transtornos de ansiedade (SAIYUDTHONG et al., 2015; ROMBOLÀ et al., 2017).

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo apresentar dados de um levantamento bibliográfico com os recentes estudos clínicos da atividade ansiolítica dos óleos essenciais no Brasil, e avaliar suas potencialidades como opção no tratamento dos transtornos de ansiedade, tendo como referencial teórico a busca por novas substâncias que possam ser incorporadas ao arsenal farmacoterapêutico para o tratamento dos distúrbios de ansiedade, e que tenham menos ou nenhum efeito indesejável, facilitando a adesão ao tratamento e levando a uma melhora na qualidade de vida das pessoas.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

¹ Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal - UFPB, diegocaldas1993@gmail.com;

² Professor orientador: Doutor em Farmacologia, professor voluntário do DFP/CCS Universidade Federal da Paraíba- UFPB, reinaldoan@uol.com.br;

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica direcionada a avaliação do efeito ansiolítico dos OEs em recentes estudos clínicos realizados no Brasil. Para tanto, foi feito um levantamento de dados por meio de pesquisa bibliográfica em artigos nacionais e internacionais, usando as bases de dados PUBMED (Us National Library of Medicine), através de uma análise interpretativa sobre a atividade ansiolítica dos óleos essenciais tendo como foco as metodologias empregadas nos estudos, a via de administração e o potencial na incorporação clínica como tratamento farmacológico dos distúrbios de ansiedade. Foi usado os descritores: *anxiolytic effect, anxiety, essential oil, clinical studies in Brazil*. E foram considerados os artigos completos escritos na língua inglesa, publicados entre 2015 e 2019 com títulos e resumos que tratassem da pesquisa em questão.

DESENVOLVIMENTO

As plantas medicinais têm sido historicamente um dos recursos mais utilizados pelo homem no tratamento de suas enfermidades e são citadas frequentemente como uma fonte potencial de novos medicamentos no tratamento de distúrbios neurológicos, inclusive para o TAG. No entanto, apesar de numerosos estudos pré-clínicos, e estudos bem controlados, poucas plantas medicinais mostraram eficácia clínica consistente para o TAG (ANDREATINI, R.; FAUSTINO, T.T.; ALMEIDA, R.B. 2010). Uma exceção interessante é um óleo essencial padronizado de *Lavender officinalis*, chamado Silexan, que foi considerado eficaz para pacientes com TAG (KASPER et al., 2010), que deu um novo olhar aos pesquisadores sob a atenção dada aos óleos essenciais para a obtenção de novos tratamentos para o TAG. Os OEs são obtidos de material vegetal “*in natura*” através da destilação a vapor, das partes aéreas de algumas plantas e do epicarpo de frutas cítricas por processos mecânicos, ou por destilação seca após a separação da fase aquosa (se houver) por processos físicos (ISO 9235: 2013). Muitos estudos de revisão já relataram a atividade dos óleos essenciais no sistema nervoso central (DE SOUSA, 2011.; DE ALMEIDA et al., 2011.; ZE-JUN, W.; THOMAS, H. 2018).

Os óleos essenciais são líquidos hidrofóbicos concentrados contendo compostos aromáticos voláteis que são extraídos de ervas, flores e outras partes de plantas, seus constituintes químicos pertencem principalmente a dois grupos químicos: terpenóides (monoterpenos e sesquiterpenos) e alguns derivados fenilpropanóides. O petróleo é “essencial” no sentido de conter a “essência” da fragrância da planta. Eles são recomendados ou encorajados a serem aplicados como terapia complementar para pessoas com ansiedade, dor, transtorno bipolar, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e depressão (LEE et al., 2011; TANKAM, J.M., ITO, M. 2013; ZE-JUN, W., THOMAS, H. 2018). OEs podem ser absorvidos pelo corpo por administração oral, inalação, difusores, banhos e massagens. Muitos estudos mostram que essas substâncias foram eficazes na redução da dor, ansiedade e sintomas de estresse em modelos animais e humanos com diferentes distúrbios do SNC (LEE et al., 2011.; TANKAM, J.M. e ITO, M. 2013).

A aromaterapia é uma forma de medicina complementar e alternativa (CAM), que consiste na aplicação terapêutica de óleos essenciais (OE) administrados por inalação, e tem sido bastante eficaz no alívio dos sintomas de ansiedade em pesquisas realizadas no Brasil (LYRA, C.S., NAKAI L.S., MARQUES, A.P. 2010.; GOES et al., 2012). Nos Estados Unidos, o uso de plantas com fins terapêuticos pela população varia de 16,5 a 42,0%, com 5,5 a 20,5% sendo usado para condições relacionadas à ansiedade (FAUSTINO, T.T.; DE ALMEIDA, R.B.; ANDREATINI, R. 2010). Tradicionalmente, as populações de vários

países usam preparações baseadas em espécies de *Citrus* no tratamento de distúrbios do sistema nervoso, especialmente ansiedade ou insônia (COSTA CARA et al., 2013).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados do PubMed (Us National Library of Medicine), apresentou um número de 11 trabalhos. E na triagem foram levados em consideração os artigos completos e publicados à partir de 2015, com um total de 7 artigos, que foram selecionados para serem analisados à partir da leitura dos resumos. Após essa leitura foram excluídos os trabalhos que não estavam diretamente ligados ao tema (trabalhos que não se tratavam de estudos clínicos no Brasil, que não tratavam de óleos essenciais e não estavam relacionados a estudos com ansiedade), restando assim 03 artigos que preenchiam os critérios de inclusão no levantamento, e que foram o foco dos dados selecionados e que permitiram a construção do presente estudo.

Dos trabalhos encontrados e selecionados em nossa estratégia de busca, 02 foram realizados no estado da Paraíba-PB, estudando o efeito ansiolítico dos OEs da *Citrus aurantium* L. Em pacientes com Leucemia Mielóide crônica (PIMENTA et al., 2016) e usuários de crack em processo de desintoxicação (CHAVES NETO et al., 2017). E 01 foi produzido no estado de Sergipe-SE, avaliando o efeito dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* (erva-cidreira) na ansiedade experimental em humanos (GOES et al., 2015).

- 1- O óleo essencial de *Citrus aurantium* L foi administrado por nebulização em 51 voluntários, que foram subdivididos em três grupos (CHAVES NETO et al., 2017). E para induzir ansiedade, foi utilizado o método *Simulated Public Speaking* (SPS), que já demonstrou causar alterações fisiológicas e psicológicas (GUIMARÃES F. S.; ZUARDI A. W.; GRAEFF F. G. 1987). Na avaliação dos níveis de ansiedade, foi usado o Inventário de Ansiedade Traço de Estado (IDATE): IDATE-Trait (IDATE-T) que define o traço de ansiedade do indivíduo e diferencia a tendência de reagir a situações identificadas como ameaçadoras e IDATE estadual (IDATE-E) que identifica o estado de ansiedade em relação a uma situação considerada ansiosa ou angustiante e pretende ser uma característica transitória (SPIELBERGERT C. D., GORSUCH R. I., LUSHENE R. E. 1970) e utilizou-se também Escala Analógica de Humor (HAS), uma escala de autoavaliação originalmente proposta por Norris (1971) (NORRIS, 1971).
- 2- 42 Pacientes com Leucemia Mielóide crônica do Hospital Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa, na Paraíba foram tratados com OE de *Citrus aurantium* L difundido na sala através de um distribuidor elétrico (PIMENTA et al., 2016). Também utilizou o Inventário de Ansiedade Traço de Estado (IDATE): IDATE-Trait (IDATE-T) e IDATE estadual (IDATE-E).
- 3- GOES et al (2015) estudaram o efeito ansiolítico do aroma de erva-cidreira na ansiedade experimental em humanas com 40 voluntários que foram selecionados por meio de questionário clínico estruturado, versão traduzida e adaptada do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IIE) e uma versão traduzida e adaptada do Inventário de Fobia (SPIN) (OSÓRIO, F.L., CRIPPA, J.A.S., LOUREIRO S.R. 2009). Para induzir a ansiedade foi utilizado o teste *Stroop Color-Word* (SCWT) monitorado por vídeo, padronizado por TEIXEIRA SILVA et al (2004), este teste consiste em apresentar

uma placa ao participante com 100 das palavras de nomeação de cor azul, amarelo, vermelho, verde e violeta organizadas aleatoriamente em uma matriz de 10x10. Cada palavra é impressa em uma cor diferente do seu significado (por exemplo, a palavra "vermelho" impressa em tinta amarela). E foram feitas as medidas psicológicas pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-T) e (IDATE-E) respectivamente. Foi usado também Inventário de Fobia Social (SPIN) e Escala Analógica de Humor (HAS), os mesmos testes realizados na seleção dos candidatos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados, podemos inferir que os estudos clínicos com os óleos essenciais desenvolvidos no Brasil relacionados a possível emprego como ansiolítico ainda são escassos. Por outro lado, a partir dos estudos analisados vislumbra-se um alto potencial como ansiolíticos, visto que demonstraram efeito sobre a ansiedade em pacientes com leucemia mielóide crônica, em usuários de crack em fase de desintoxicação e também em pacientes saudáveis, atuando em parâmetros fisiológicos e psicológicos, sem apresentar os efeitos indesejáveis característicos dos fármacos utilizados na terapêutica dos transtornos de ansiedade.

Palavras-chave: anxiolytic effect; anxiety; essential oil; clinical studies in Brazil.

REFERÊNCIAS

ANDREATINI, R., FAUSTINO, T.T., ALMEIDA, R.B. Medicinal plants for the treatment of generalized anxiety disorder: A review of controlled clinical studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**; 32: 429-436. 2010.

BAXTER A.J. Et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. **Psychological Medicine**. 2013;43:897–910.

BRAGA, J.E.F. et al. Pathological anxiety: neural basis and advances in the psychopharmacological approach. **Brazilian Journal of Health Sciences**; 14 (2): 93-100. 2010.

CHAVES NETO, G. et al. Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. in Crack Users. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 7217619. 2017.

COSTA CARA. et al. Citrus aurantium L. essential oil exhibits 5-HT_{1A} receptor-mediated anxiolytic activity and lowers cholesterol after repeated oral treatments. **Complementary BMC and Alternative Medicine**; 13, article 42. 2013.

DE ALMEIDA, R.N. et al. Essential oils and their constituents, anticonvulsant activity. **Molecules**; 16: 2726-2742. 2011.

DE SOUSA, D.P. Analgesic activity of essential oil constituents. **Molecules**; 16: 2233-2252. 2011

- FAUSTINO, T.T., DE ALMEIDA, R.B., ANDREATINI, R. Medicinal plants for the treatment of generalized anxiety disorder: A review of controlled clinical studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**; 32 (4): 429-436. 2010.
- GOES, T.C. et al. Effect of Lemongrass Aroma on Experimental Anxiety in Humans. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**. 2015 Dec;21(12):766-73.
- GOES, T.C. et al. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**; 18 (8): 798-804. 2012
- GUIMARÃES F. S.; ZUARDI A. W.; GRAEFF F. G. Effect of chlorimipramine and maprotiline on experimental anxiety in humans. **Journal of Psychopharmacology**;1(3):184–192. 1987.
- KASPER, S. Efficacy and safety of silexan, a new oral lavender oil preparation in subliminal anxiety disorder - Evidence from clinical trials. **Wiener Medizinische Wochenschrift**; 160: 547-556. 2010
- KOEN, N., STEIN, D.J. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. **Dialogues in Clinical Neuroscience** 13, 423-437. 2011.
- LEE YL. et al. A systematic review on the anxiolytic symptoms of aromatherapy in people with anxiety symptoms. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**. Complement. Med; 17: 101-108. 2011
- LYRA, C.S., NAKAI L.S., MARQUES, A.P. Effectiveness of aromatherapy in reducing stress and anxiety levels in undergraduate health sciences students: a preliminary study. **Physiotherapy and Research**; 17 (1): 13-17. 2010.
- NORRIS H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. **Neuropharmacology**. 1971;10(2):181–191.
- OLIVEIRA JUNIOR, R.G. et al. Neuropharmacological effects of essential oil from the leaves of *Croton conduplicatus* Kunth and possible mechanisms of action involved. **Journal of Ethnopharmacology**. 221, 65-76. 2018.
- OSÓRIO FL., CRIPPA JAS., LOUREIRO SR. Cross-cultural validation of the Brazilian Portuguese version of the Social Phobia Inventory (SPIN): Study of the items and internal consistency. **Brazilian Journal of Psychiatry**. 2009;31:25–29.
- PIMENTA, F.C. et al. Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. on Patients with Chronic Myeloid Leukemia. **Phytotherapy Research**. 2016 Apr;30(4):613-7.
- RAVINDRAN, L.N., STEIN, M.B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. **The journal of Clinical Psychiatry**. 71, 839-854. 2010.
- ROMBOLÀ, L. et al. Bergamot essential oil attenuates anxiety-like behaviour in rats. **Molecules** 22. 2017.
- SAIYUDTHONG, S. et al. Anxiety-like behaviour and c-fos expression in rats that inhaled vetiver essential oil. **Natural Product Research**. 29, 2141-2144. 2015.
- SALAT, K. et al. Novel, highly potent and in vivo active inhibitor of GABA transporter subtype 1 with anticonvulsant, anxiolytic, antidepressant and antinociceptive properties. **Neuropharmacology** 113, 331- 342. 2017.

SPIELBERGERT C. D., GORSUCH R. I., LUSHENE R. E. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. **Consulting Psychologists Press**; 1970.

TANKAM, J.M.; ITO, M. Inhalation of Guinean Piper essential oil from Cameroon under sedentary and anxiolytic effects in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. Bull; 36: 1608–1614. 2013

TEIXEIRA-SILVA, F. et al. The anxiogenic video-recorded Stroop Color-Word Test: Psychological and physiological alterations and effects of diazepam. **Physiology e Behavior**. 2004;82:215–230.

ZE-JUN, W.; THOMAS, H. Essential oils and their constituents targeting the gabaergic system and sodium channels as treatment of neurological diseases. **Molecules**; 23(5): 1061. 2018.

ZHAO, H., MEDEMA, M.H. Standardization for natural product synthetic biology. **Natural Product Reports** 33, 920-924. 2016.