

BJNS

Brazilian Journal of Natural Sciences

DESTAQUE DESTA EDIÇÃO

Da ciência fundamental à nova pesquisa e inovadora, leia nesta edição o uso e a aplicação dos óleos essenciais na saúde. Com conteúdo abrangente nas ciências naturais esta edição reforça o seu uso como tratamento complementar aos temas aqui discutidos.

WWW.BJNS.COM.BR

ISSN 2595-0584 - V.2 N.2
Maio 2019
Revista eletrônica

O Brazilian Journal of Natural Science é uma publicação oficial do Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais - iooe, e tem como missão publicar artigos científicos relevantes no sentido mais amplo dos diferentes aspectos das ciências naturais. Com periodicidade trimestral, nosso objetivo é interagir com pesquisadores, professores e alunos em instituições de ensino e pesquisa como: Projetos de atividade extracurricular, seminários, palestras, resumos, resenhas, projetos de ensino, experiências e criação literária na área da química, física e biologia.

Editor Chefe:

Carlos Jorge Rocha Oliveira

Instituto de Osmologia e Óleos Essencias, iooe, São Paulo, Brasil.

Editores Associados:

Valeria Maria de Souza Antunes, Universidade Anhembi Morumbi , UAM, São Paulo, Brasil.

Maira de Oliveira Jardim, Faculdades Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil.

Prof. Dr. Daniel Antunes Junior, Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo - Brasil.

Luis Fernando do Amaral, Instituto de Osmologia e Óleos Essencias - iooe - São Paulo Brasil.

Corpo Editorial:

Ana Maria de Lauro Castrucci, Departamento Fisiologia-IB-USP (Dep. Physiology, IB, USP). São Paulo Brasil.

Carlos Rocha Oliveira. Universidade Anhembi Morumbi - UAM-SP - São Paulo - Brasil.

Claudia Bincoletto Trindade, Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP - Brasil.

Ivarne Luis dos Santos Tersariol, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Brasil.

Maria Cristina Marcucci Ribeiro, Universidade Anhanguera de São Paulo - UNIAN- São Paulo, Brasil.

Revisores Ad hoc:

Rogério da Silva Veiga, Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brasil

Periodicidade: Trimestral

Autor Corporativo:

Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais

Rua Dr. Mario Pinto Serva, 64, Bairro Casa Verde, São Paulo, Brasil

CEP: 02555-090 - CNPJ: 25.299.891/0001-50

CONTEÚDO

<i>Página</i> 63	Editorial Carlos Jorge Rocha Oliveira
Artigos Originais	
<i>Página</i> 64	Sistemas microestruturados empregando dispersões sólidas contendo óleo essencial de tomilho: desenvolvimento, síntese e caracterização físico-química e morfológica Marcelo Guimarães, Beatriz Rodrigues Siviero, Bruno Batista da Silva
Artigos de Revisão	
<i>Página</i> 73	Uso do Ácido Lactobiônico na Pele Foto envelhecida Luciana de Almeida Ferreira
<i>Página</i> 80	Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica Luisa Amábile Wolpe Simas, Rodrigo Otávio Granzoti, 96311346, Letícia Porsch
<i>Página</i> 86	Vitex Agnus-castus L., Oenothera biennis L., Curcuma longa L., como tratamento alternativo na síndrome da tensão pré-menstrual (tpm) Karin Alessandra Honorato, Rogério da Silva Veiga
<i>Página</i> 92	Estresse ansiedade aromaterapia: Pelo olhar da Osmologia, ciência do olfato e do odor Carlos Jorge Rocha Oliveira, Fernando do Amaral

EDITORIAL

A pesquisa científica é premissa para a fundamentação de conhecimentos, seja para explicar o passado, o presente e até projetar as ações de futuro. O propósito das comunicações é a forma com que os pesquisadores encontram de expor suas pesquisas, estudos e ideias para o debate, com o objetivo de difundir cada vez mais o conhecimento entre os seus e a comunidade em geral. A missão do Brazilian Journal of Natural Sciences é exatamente essa, difundir esse conhecimento através de nossas edições trimestrais.

Da ciência fundamental à nova pesquisa e inovadora, leia nesta edição o uso e a aplicação dos óleos essenciais na saúde. Com conteúdo abrangente nas ciências naturais esta edição reforça o seu uso como tratamento complementar aos temas aqui discutidos. Deixamos aqui para debate neste editorial a efetividade dos temas que é plenamente suportável para as especialidades dentro das áreas da saúde e que sua aplicabilidade e implementação passa pela necessidade da qualificação profissional de todos os envolvidos, sejam como bacharéis e ou especialistas, estabelecendo com isso as responsabilidades técnicas sobre o uso dos óleos essenciais junto à aromaterapia.

Carlos Jorge Rocha Oliveira
Editor Chefe

EDITORIAL

Scientific research is a premise for the foundation of knowledge, be it to explain the past, the present and even project the actions of the future. The purpose of communications is how researchers find expose their research, studies and ideas for debate, with the goal of spreading knowledge more and more between their own and the community at large. The mission of the Brazilian Journal of Natural Sciences is exactly this, to spread this knowledge through our quarterly editions.

From fundamental science to new and innovative research, read in this issue the use and application of essential oils in health. With comprehensive content in the natural sciences this edition reinforces its use as a complementary treatment to the themes discussed here. We leave here for discussion in this editorial the effectiveness of the themes that is fully bearable for the specialties within the health areas and that their applicability and implementation require the professional qualification of all those involved, either as bachelors or specialists, thus establishing the technical responsibilities regarding the use of essential oils with aromatherapy.

Carlos Jorge Rocha Oliveira
Editor-in chief

Artigo Original

SISTEMAS MICROESTRUTURADOS EMPREGANDO DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE TOMILHO: DESENVOLVIMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MORFOLÓGICA

Autores: Beatriz Rodrigues Siviero¹; Bruno Batista da Silva²; Marcelo Guimarães^{3,A}

¹Graduanda – curso de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo, Brasil. E-mail beatriz.1994.br@gmail.com

²Farmacêutico – laboratório Semi-industrial do curso de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo, Brasil E-mail: bruno.silva@mackenzie.br

³Orientador e Professor - curso de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:

Dispersões sólidas. *Thymus vulgaris*. Microtecnologia.

As dispersões sólidas constituem hoje um importante campo de pesquisa para o desenvolvimento de um sistema de liberação de fármacos que tenham como característica a hidrofobia, propriedade essa que dificulta a sua biodisponibilidade, fazendo com que sejam descartados de novas pesquisas. As vantagens proporcionadas são uma maior hidrossolubilidade através da dispersão em carreador hidrofílico e a diminuição micrométrica das partículas. Aliada ao aprimoramento de sistemas medicamentosos inovadores, essa pesquisa é uma alternativa no emprego de uma nova droga antiparasitária, campo que precisa urgentemente de melhoras devido à presença de resistência a farmacoterapia usual e a possibilidade de efeitos colaterais graves. Portanto, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de dispersões sólidas utilizando o óleo essencial de tomilho (*Thymus vulgaris*), conhecido por sua atividade antiparasitária, sendo considerado um novo sistema de liberação medicamentosa. O método de preparo escolhido foi a técnica fusão-solvente, empregando o polietilenoglicol (PEG) como carreador. Sua caracterização deu-se por testes de espectrofotometria de infravermelho, análise térmica diferencial e termogravimetria, difração de raio-X e microscopia eletrônica. A análise de microscopia eletrônica demonstrou uma diminuição do tamanho de partículas, além do aumento no número destas partículas. As análises comparativas de infravermelho e difração de raios-X, sugerindo a correta encapsulação do óleo. Além disso, a análise térmica comparativa demonstrou uma interação positiva entre o fármaco e o carreador.

^AAutor correspondente:

Marcelo Guimarães: E-mail: marcelo.guimaraes@mackenzie.br <https://orcid.org/0000-0002-9480-2957>

Article ID

Keywords:

Solid dispersions. *Thymus vulgaris*. Microtechnology.

Abstract

Nowadays the solid dispersions are an important field of research for the development of a drug delivery system that has hydrophobia as one of the most important characteristics, that hinders its bioavailability, causing them to be discarded of new research. The advantages provided are increased water solubility through the hydrophilic carrier dispersion and the micrometric decrease of the particles. Combined with the improvement of innovative drug systems, this research is an alternative in the use of a new antiparasitic drug, a field that urgently needs improvement due to the presence of resistance to the usual pharmacotherapy and the possibility of serious side effects. Therefore, the objective of this work is the development of solid dispersions using the essential oil of Thyme (*Thymus vulgaris*), known for its antiparasitic activity, being considered a new system of drug release. The chosen preparation method was the melt-solvent technique, using polyethylene glycol (PEG) as the drug carrier. Its characterization occurred by tests of infrared spectrophotometry, differential thermal analysis and thermogravimetry, X-ray diffraction and electron microscopy. Electron microscopy analysis showed a decrease in particle size, in addition to the increase in the number of these particles. The comparative analyzes of infrared and X-ray diffraction, suggesting the correct encapsulation of the oil. In addition, comparative thermal analysis demonstrated a positive interaction between the drug and the carrier.

Introdução

No desenvolvimento de novos sistemas de liberação de medicamentos, um dos objetivos principais colocados é o aprimoramento da biodisponibilidade de fármacos com concentrações terapêuticas insuficientes. No caso de fármacos que possuem uma ótima permeabilidade, a solução para este problema seria o aumento em sua solubilidade aquosa, melhorando sua disponibilidade em ser absorvido (ALVES et al., 2012).

Nesse contexto, esse trabalho apresenta, como alternativa para a resolução do problema apresentado anteriormente, o desenvolvimento de um sistema carreador na forma de uma dispersão sólida, formado pelo encapsulamento de um fármaco ou droga por um carreador hidrofílico inerte, assim, aumentando sua solubilidade aquosa através do carreador desse revestimento e de sua nova forma amorfa (BARÃO DE AGUIAR, 2016).

O componente ativo deste sistema deve então ser selecionado de acordo com sua baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade. O composto selecionado foi o óleo essencial derivado de uma planta, já que

sua principal característica, por se tratar de um óleo, é ser imiscível em água. É importante aliarmos às novas tecnologias farmacêuticas com novas drogas vegetais para formarmos um leque maior de opções terapêuticas acompanhando então a evolução dos agentes patógenos (ROBBERS et al., 1997).

Esta droga oriunda da planta *Thymus vulgaris*, conhecida popularmente como tomilho, produz o óleo essencial empregado, há alguns anos, devido à sua propriedade antiparasitária, usada no combate contra alguns patógenos, a saber, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* (MIRANDA et al., 2012).

Baseando-se nas informações apresentadas, essa pesquisa teve como objetivo o delineamento de um novo sistema de liberação na forma de dispersão sólida, através da seleção de seus componentes inertes e de sua metodologia de preparo, assim como, sua caracterização e sugestão de eficácia de encapsulamento demonstrada pela análise dos resultados apresentados nas análises empregando espectrofotometria de infravermelho, análise térmica diferencial e termogravimetria (DTA/TG), difração de raio-X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Material e método

Preparo da dispersão sólida

Levando em conta a degradação do óleo essencial de tomilho em altas temperaturas optou-se por empregar como método de preparo de dispersões sólidas a técnica de fusão-solvente. O carreador também foi selecionado pensando nesta característica do óleo essencial, por isso foi escolhido o PEG 6000 que possui o ponto de fusão em torno de 60°C, evitando então a degradação dos componentes do óleo essencial (TAMBOSI, 2016).

O objetivo das técnicas de análise realizadas é demonstrar ou sugerir uma real dispersão ou encapsulamento do fármaco incorporado, por meio de comparação entre amostras distintas, sejam elas análises da superfície da amostra ou análises das diferenças entre as interações demonstradas.

Para a formação do sistema de dispersão, foi utilizado então o PEG 6000 como carreador hidrofílico, o álcool etílico como solvente orgânico do óleo essencial e o próprio óleo essencial como princípio ativo. Em um béquer, aqueceu-se o PEG, em torno de 65°C, com auxílio de uma manta aquecedora. Paralelamente, o óleo essencial foi solubilizado em uma quantidade mínima de álcool etílico. O PEG então foi transferido para um balão de fundo redondo e, em seguida, foi adicionado o óleo essencial solubilizado. A mistura foi então homogeneizada, com auxílio de um rota evaporador, que também auxiliou na remoção de algum vestígio do solvente orgânico.

O produto resultante, após sua solidificação, foi iniciado o processo de raspagem com auxílio de espátulas de metais. Em seguida, as espátulas foram utilizadas para triturar a dispersão sólida. Por último, para a calibração de pós foram utilizadas malhas metálicas de tamanho 20 na escala ABNT. A manipulação da dispersão branca, microestrutura sem o óleo essencial, foi realizada de maneira idêntica a manipulação da dispersão sólida, porém sem adição do óleo essencial de tomilho.

Após a análise dos resultados das primeiras amostras foi realizada uma nova manipulação de dispersão sólida, sob a mesma técnica. Adicionou-se 2 mL do óleo essencial para cada 20g de PEG.

Esta nova análise foi realizada em triplicata, porém a análise ocorreu somente com auxílio da microscopia eletrônica.

Espectrofotometria de infravermelho

De acordo com a técnica de espectrofotometria de infravermelho, toda ligação covalente entre dois átomos possui uma energia de vibração ou de rotação. O espectrofotômetro irradia, superficialmente, sobre a amostra estes raios infravermelhos que aumentam essa energia resultando em uma variação no momento dipolar da molécula a qual é detectada pelo aparelho e traduzida para a forma de picos em um gráfico de acordo com a respectiva transmitância. Podemos então correlacionar os picos de absorbância no infravermelho com as bandas de absorção de compostos já conhecidas (EWING, 2011).

As amostras das dispersões foram selecionadas a partir da calibração dos pós e, então, encaminhadas para análise empregando o espectrofotômetro de infravermelho. Entretanto, o óleo essencial não pode ser analisado por este aparelho, pois as análises são realizadas basicamente com amostras sólidas, sendo o óleo essencial um composto líquido. De acordo com os resultados desta análise podemos evidenciar ou não o recobrimento do óleo pelo carreador.

Análise térmica diferencial e termogravimetria (DTA/TG)

A análise térmica diferencial (DTA) é um método de análise térmica, no qual uma determinada amostra é submetida a uma razão de aquecimento e em uma atmosfera específica. Nesta faixa de aquecimento é possível observar, no gráfico resultante, picos endotérmicos e exotérmicos, os quais são relacionados às reações químicas ocorridas durante o ensaio. A termo gravimetria também se trata de uma análise térmica e necessita de uma razão de aquecimento e atmosfera específica, porém tem como objetivo observar a variação de massa da amostra que pode ser resultante de reações de decomposição, desidratação, oxidação, combustão, entre outras (STORPIRTIS, 2011).

As amostras selecionadas foram separadas, em frascos Eppendorf®, destinadas ao laboratório de engenharia de materiais e submetidas a duas razões de aquecimento que são de 2°C/min e 5°C/min em uma atmosfera de nitrogênio (TAMBOSI, 2016).

Apesar da interação entre fármaco-carreador ser constituída por ligações fracas como ligação de hidrogênio espera-se que esta interação produza diferenças entre os gráficos resultantes dos ensaios.

Difração de raio X (DRX)

Durante o ensaio de raio X, a amostra é bombardeada por feixes de raios X os quais excitam a amostra, assim cada elemento desta emite uma frequência específica que é lida pelo aparelho, sendo esta frequência única de cada elemento independente de sua ligação. Entretanto, somente moléculas na forma cristalina emitem essa frequência, sendo uma técnica muito útil para verificar a cristalinidade de uma determinada amostra, assim como a interação entre fármaco-carreador evidenciada pela alteração em picos característicos (MEIRELLES, 2012).

As amostras foram separadas novamente em frascos Eppendorf® e analisadas, em atmosfera de nitrogênio, apenas as amostras sólidas da dispersão sólida contendo óleo de tomilho e a dispersão branca contendo somente o PEG.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é utilizada

no estudo da superfície de estruturas de compostos, fornecendo uma imagem que apresenta relevos e demonstra a forma tridimensional (TAMBOSI, 2016).

As amostras foram selecionadas após a etapa de calibração de pós e acondicionadas em frascos Eppendorf®. Foram então analisadas no aparelho de microscopia eletrônica, no aumento de 30x a 5000x.

Resultado e discussão

Espectrofotometria de infravermelho

De acordo com os resultados, podemos perceber que as Figuras 1 e 2 são semelhantes entre si, devido ao apresentado. Lembrando que a espectrofotometria de infravermelho se trata de uma análise da superfície da amostra e sendo a Figura 2, referente ao da dispersão controle, contendo somente o PEG, semelhante à Figura 1, referente ao da dispersão sólida com o óleo de tomilho, podemos sugerir que o óleo de tomilho está disperso corretamente em seu carreador hidrofílico e/ou foi encapsulado de forma aceitável.

Figura 1: Gráfico resultante da análise da amostra de dispersão sólida contendo óleo de tomilho por Espectrofotometria de infravermelho.

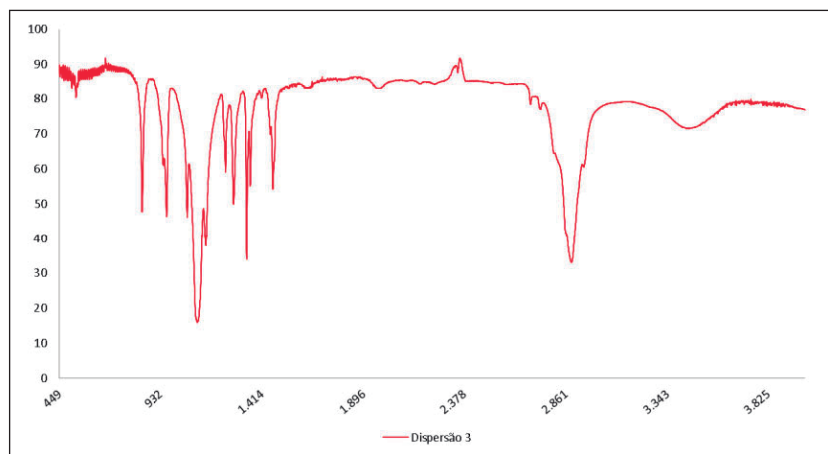
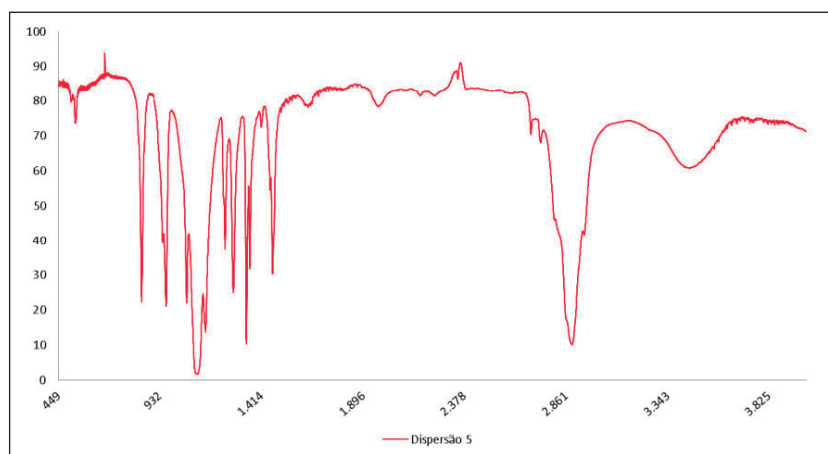


Figura 2: Gráfico resultante da análise da amostra de dispersão sólida controle por Espectrofotometria de infravermelho.



Análise térmica diferencial e termogravimetria (DTA/TG)

No ensaio DTA/TG, as duas amostras foram submetidas a duas razões de aquecimento, 2°C/min e 5°C/min. A amostra contendo o óleo essencial puro

foi analisada somente na razão de 5°C/min. Sendo uma análise comparativa devemos comparar as respectivas razões separadamente. Primeiramente, comparamos a razão de 2°C/min, pela análise das Figuras 3 e 4.

Figura 3: Gráfico resultante da análise da amostra da dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho) por análise térmica diferencial e termogravimetria, empregando razão de aquecimento de 2°C/min.

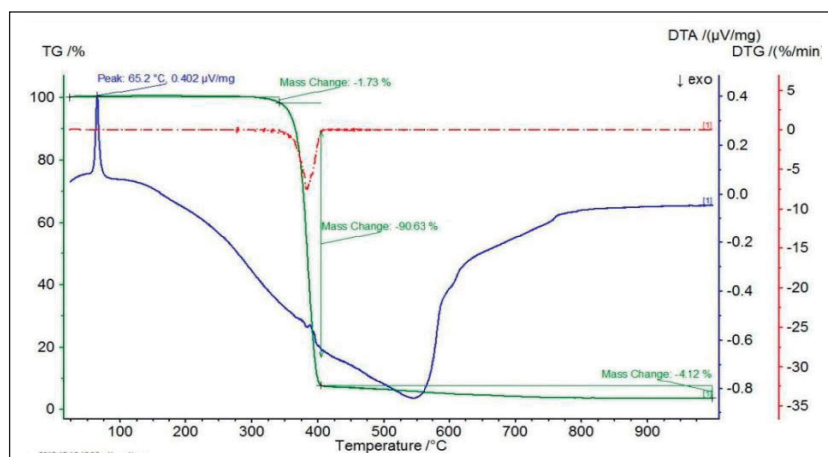
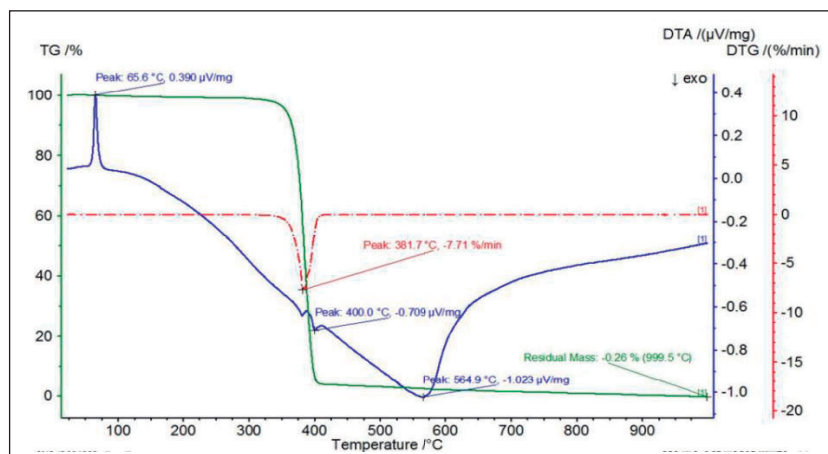


Figura 4: Gráfico resultante da análise da amostra da dispersão sólida controle por análise térmica diferencial e termogravimetria, empregando razão de aquecimento de 2°C/min.



Na escala de 2°C/min para a Figura 3, podemos perceber uma perda de massa em torno de 65°C, o que de acordo com a baixa temperatura de evaporação do óleo, pode indicar a presença do óleo já que esta perda de massa não está presente na Figura 4, contendo a amostra com a dispersão controle. Comparando-se os dois gráficos, o primeiro apresenta ausência do primeiro pico na temperatura de 400°C, da análise de DTA, presente no segundo gráfico. E na Figura 3, o segundo pico, da análise de DTA, apresenta-se em torno de 540°C, diferentemente do segundo pico da Figura 4 que está em 565°C.

Estas diferenças e a perda de massa na temperatura de 65°C podem sugerir que não só o óleo está pre-

sente, mas também interagindo com seu carreador.

Em seguida, são apresentados os resultados da análise das mesmas amostras e do óleo essencial, empregando razão 5°C/min.

As diferenças entre os gráficos de razão 5°C/min também existem, porém talvez devido a diferente escala de temperatura estas diferenças se apresentam mais sutis. Como por exemplo, o pico de 582°C, na Figura 6 e o pico de 618°C na Figura 7. Podemos observar também que a Figura 5, referente à análise do óleo essencial puro, se apresenta distinta das demais amostras referentes à dispersão sólida, demonstrando a presença majoritária do carreador composto pelo PEG.

Figura 5: Gráfico resultante da análise do óleo essencial puro por análise térmica diferencial e termogravimetria, empregando razão de aquecimento de 5°C/min.

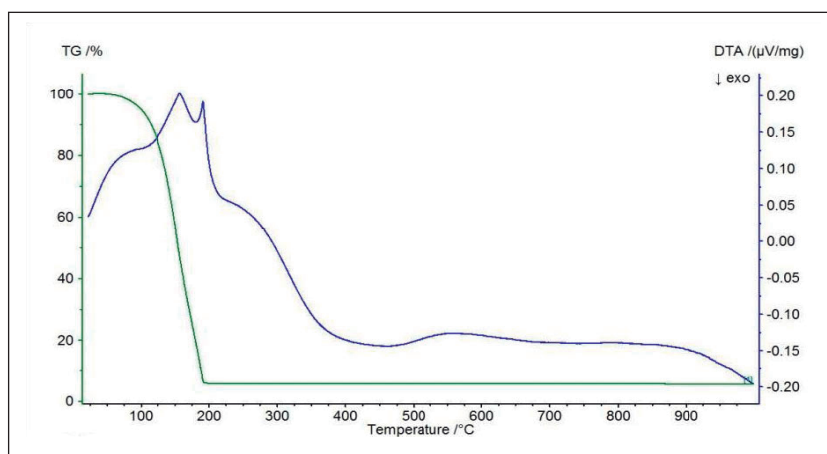


Figura 6: Gráfico resultante da análise da amostra da dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho) por análise térmica diferencial e termogravimetria, empregando razão de aquecimento de 5°C/min.

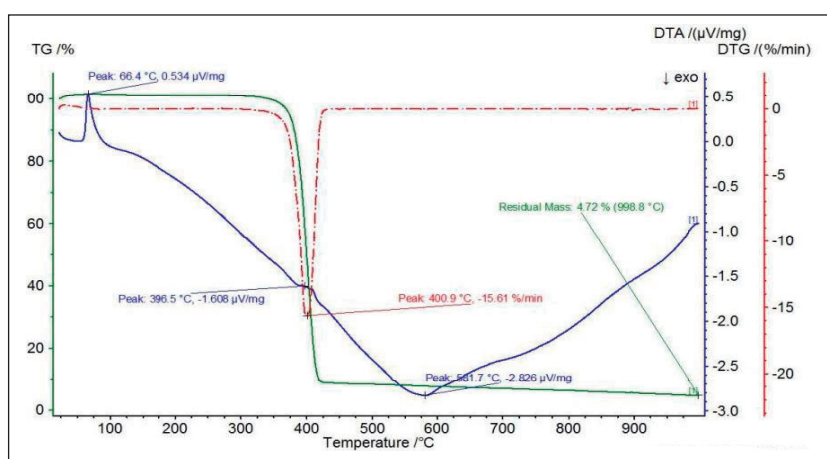
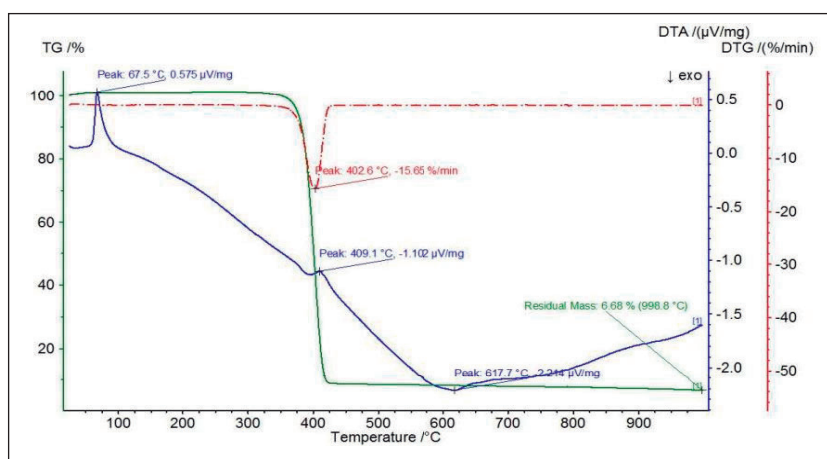


Figura 7: Gráfico resultante da análise da amostra da dispersão sólida controle por análise térmica diferencial e termogravimetria, empregando razão de aquecimento de 5°C/min.



Difração de raio-X (DRX)

Como a técnica do raio-X também se trata de uma análise da superfície da amostra, o resultado mostra-se coerente já que os gráficos sugerem que o óleo esteja recoberto pelo seu carreador. Esta sugestão é demonstrada através do mesmo padrão de picos em ambos os gráficos, concluindo-se que o PEG está presente em toda a superfície da amostra, ou seja, não há

indício da presença de tomilho nessa superfície, avaliando-se os resultados apresentados no Gráfico 8 e 9.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As duas amostras foram analisadas em um aparelho de microscopia eletrônica em aumentos que variam de 30 a 5000 vezes. As imagens (Figuras 10, 11 e 12) resultantes seguem-se abaixo de forma comparativa.

Figura 8: Ensaio empregando difração em raio-X da dispersão sólida com óleo de tomilho.

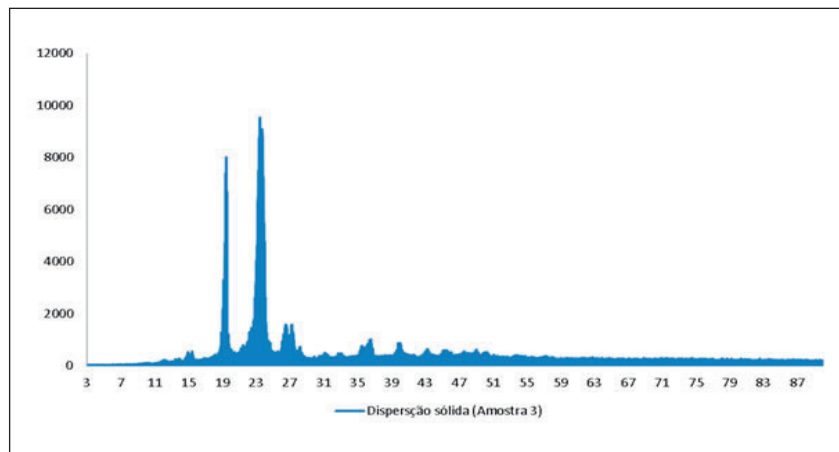


Figura 9: Ensaio empregando difração em raio-X da dispersão sólida controle.

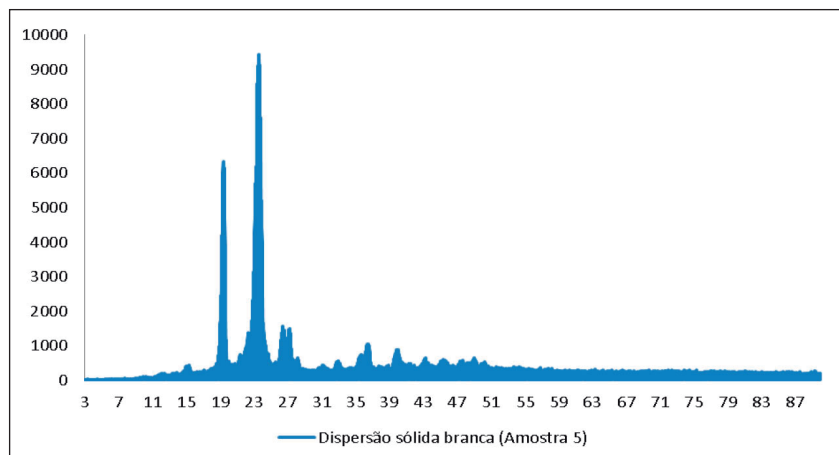


Figura 10: Dispersões sólidas no aumento de 100 vezes.

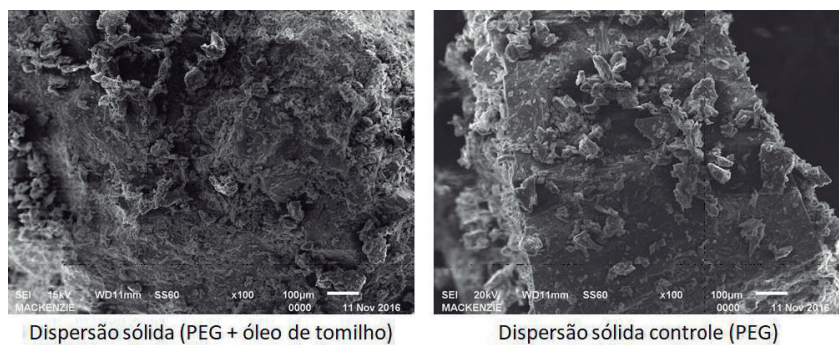


Figura 11: Dispersões sólidas no aumento de 500 vezes.

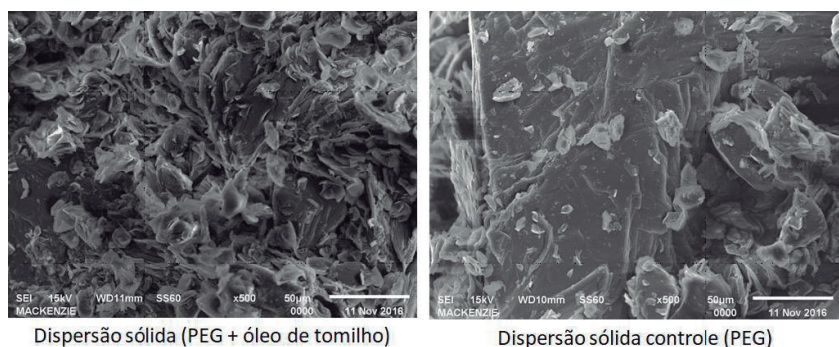
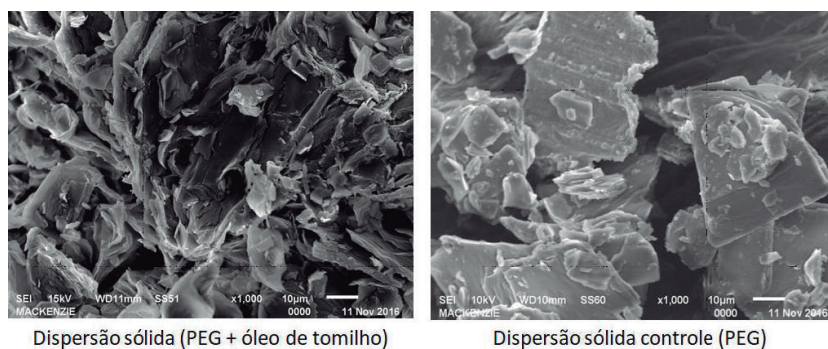


Figura 12: Dispersões sólidas no aumento de 1000 vezes.



De acordo com as imagens (Figuras 10, 11 e 12) apresentadas, podemos visualizar um maior número de partículas micrométricas na dispersão sólida (PEG + óleo de tomilho), resultando em uma maior superfície de contato, motivo de contribuição para o aumento da hidrossolubilidade. Lembrando que o óleo também já se encontra disperso em um carreador hidrofílico, concluímos que a dispersão sólida em meio a estes fatores apresentados possivelmente atingirá o seu principal objetivo que é o aumento da sua biodisponibilidade.

A crescente resistência de parasitas de gênero *Trypanosoma* e *Leishmania*, entre outros traz uma urgência no desenvolvimento de novos medicamentos que tenham não só uma eficácia mais significativa, mas também menor probabilidade de apresentar efeitos colaterais e também um menor custo, já que a maior prevalência destas parasitoses se encontra na população mais carente, com residência em lugares afastados próximo a matas e com falta de saneamento básico. Sendo assim, óleos essenciais provenientes de plantas da família *Lamiaceae*, que são grandes produtoras deste composto, estão sendo analisadas e obtendo comprovação de sua finalidade antiparasitária muitas vezes para mais de uma espécie de parasita.

Conclusão

O desenvolvimento de novos medicamentos e drug-delivery systems contendo drogas vegetais pode ser auxiliado por novas tecnologias que estão em desenvolvimento atualmente. As dispersões sólidas existem para auxiliar nesse desenvolvimento e corrigir a característica hidrofóbica de algumas drogas ou fármacos que impossibilitam uma biodisponibilidade ideal.

Com base nos resultados das análises realizadas neste trabalho, podemos sugerir que a dispersão sólida final apresentou características adequadas, indicando o sucesso e alta qualidade do método de manipulação,

obtendo-se, assim, um novo sistema carreador de fármacos (drug-delivery system), podendo ser incorporado em várias formas farmacêuticas.

Referências

ALMEIDA, H.E.P.P.J. Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno. Portugal. Universidade do Porto; 2009. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20817/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>

ALVEZ, L.D.S, De Lyra MAM, Rolim LA, Presmich GMA, Rolim-Neto PJ. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Ver. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2012;33(1):17-25. http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1550/1207

BONAMICI, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões. Universidade de São Paulo; 2009. http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/publico/Dissertacao_DeniseBonamici.pdf

DE AGUIAR, M.M.BG. Obtenção de Gel Mucoadesivo de Nistatina para o Tratamento da Candidíase oral. Desenvolvimento e Caracterização de Dispersões Sólidas de Nistatina. Universidade de São Paulo; 2016. https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-06052016-102001/publico/Michelle_Maria_Goncalves_Barao_de_Aguiar_corrigeida.pdf

EWING, G.W. Métodos instrumentais de análise química. Volume 1. Estados Unidos: Blucher; 2011.

MACHADO, M.; Sousa MDC, Salgueiro L, Cavaleiro C. Os óleos essenciais como agentes antiparasitários. Ver. Fitoter. 2010 Mai;10(1):35-44. https://www.fitoterapia.net/php/download_documento.php?id=4481&doc_r=n

MEIRELLES, L.M.A. Incremento de solubilidade do fármaco rifampicina por complexo de inclusão e

dispersão sólida. Teresina. Universidade Federal do Piauí; 2012. http://leg.ufpi.br/subsiteFiles/ppgcf/arquivos/files/Lyghia_Meirelles.pdf

PÉREZ, S.; López MAR, Miranda ES, Orozco MCF, Ramos JP. Antiprotozoa activity of some essential oils. J Med Plants Res 2012 Abr;6(15):2901-2908. http://quimica.uaq.mx/docs/MCTA_2014/articulos/uaq_mcta_Perez_2012_JMPR.pdf

ROBBERS, J.E, Speedie MK, Tyler VE. Farmacognosia e farmacobiocologia. São Paulo: Premier, 1997.

STORPIRTIS, S.; Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TAMBOSI G. Dispersões sólidas de felodipino e cloridrato de quitosana visando aprimorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco. Joinville. Universidade da Região de Joinville; 2016. http://univille.edu.br/account/ppgsma/VirtualDisk.html?action=readFile&file=Dissertacao_Gabriela_Tambosi.pdf¤t=/Dissertacoes_completas/2016

Artigo de revisão

O USO DO ÁCIDO LACTOBIONIÓICO NA PELE FOTOENVELHECIDA THE LACTOBIONIC ACID USAGE IN PHOTOAGED SKIN

Autor: Luciana de Almeida Ferreira^{1,A}

¹Graduada em Estética e Cosmética pela UNIGRANRIO, Pós graduada em Estética Aplicada a Medicina e Cirurgia Plástica (UNIGRANRIO); Pós graduada em MBA em Cosmetologia IPUPO, Rio de Janeiro, Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:
foto envelhecimento, radicais livres, metaloproteínas, ácido lactobiônico.

Resumo

Diversas formulações cosméticas utilizam ativos para atenuar os sinais do foto envelhecimento, substâncias como os alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos e polihidroxiácidos. Esta revisão bibliográfica discute os aspectos moleculares do polihidroxiácido ácido lactobiônico e seus efeitos na pele foto envelhecida, de acordo com alguns dados clínicos foram observados as linhas finas e rugas ao redor dos olhos, flacidez, óstios dilatados, rugosidade e luminosidade na face. Em sua histologia os efeitos da radiação UV nas alterações cutâneas. Como resultado o ácido lactobiônico mostrou-se eficaz na melhora dos sinais clínicos da pele foto envelhecida.

Article ID

Keywords:
Photoaging, Free radical, metalloproteinase, Lactobionic acid.

Abstract

Various cosmetic formulations use actives to attenuate the signs of photoaging, substances such as alpha hydroxy acids, beta hydroxy acids and polyhydroxy acids. This literature review discusses the molecular aspects of polyhydroxy acid lactobionic acid and its effects on photoaged skin, according to some clinical data were observed fine lines and wrinkles around the eyes, flaccidity, dilated ostia, roughness and luminosity on the face. In its histology the effects of UV radiation on skin changes. As a result, lactobionic acid has been shown to be effective in improving clinical signs of photoaged skin.

1. Introdução

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano,

tendo como principais funções a regulação térmica, retenção de água, produção de melanina, regeneração celular, entre outras. A radiação solar com seu espec-

^AAutor correspondente:

Luciana de Almeida Ferreira - Endereço para correspondência: Rua Silveira, 141 Agostinho Porto, Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 25545-320 - e-mail: lu-f-freitas@hotmail.com - <https://orcid.org/0000-0003-1925-4628>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i2.51> - Artigo recebido em 14 de fevereiro de 2019 ; aceito em 18 de abril de 2019 ; publicado em 29 de maio de 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 2, N.2, ISSN 2595-0584 , maio 2019. www.bjns.com.br; Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC-BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

tro e diversos comprimentos de ondas produz efeitos diversos sobre a pele, interferindo em suas principais funções [1].

O envelhecimento, assim como a longevidade, tem uma clara tendência a ser herdado, desta forma o envelhecimento intrínseco ocorre por senescências geneticamente controladas, e o envelhecimento extrínseco por vários fatores, dentre eles o sol é o mais importante. Através da exposição à radiação ultravioleta (UV), fatores ambientais, poluição, tabagismo, também interferem nesse processo de forma a acelerar o processo de envelhecimento geneticamente programado [2].

O envelhecimento cutâneo devido à exposição solar também é conhecido como fotoenvelhecimento. A exposição solar é um dos fatores desencadeantes do foto envelhecimento, principalmente na pele exposta onde é observado um aumento na coesão dos corneócitos causando o espessamento da camada córnea, embora a radiação possa também exercer efeitos sistêmicos como um aumento da produção de radicais livres, diminuição do sistema de reparo do DNA celular, entre outros [3].

O uso de produtos cosméticos tem mudado muito no decorrer dos tempos, buscando sempre bases científicas, competindo entre si em um mercado cada vez mais consumista, que utilizam cosméticos e formulações cada vez com mais qualidade, segurança e eficácia.

O objetivo desse trabalho foi estudar os efeitos anti foto envelhecimento por meio de substâncias como o ácido lactobiônico. Pretendeu-se reunir maiores informações sobre a temática e oferta-las à comunidade acadêmica.

2. Materiais e métodos

Trata-se de revisão bibliográfica realizada com livros e artigos científicos, publicados, entre os anos de 1995 e 2009. Foram visitadas bibliotecas físicas e on line. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores: foto envelhecimento, radicais livres, metaloproteinases e ácido lactobiônico. Todos foram utilizados para se inferir correlação com o tema.

O estudo de revisão bibliográfica abordou três livros, 12 publicações científica, entre os anos de 1995 e 2009, The Merck Index, por intermédio de busca sistemática utilizando os bancos de dados eletrônicos: Medline, Science Direct, Google Acadêmico e o acer-

vo bibliográfico disponível na biblioteca da Universidade do Grande Rio (Unigranrio), Rio de Janeiro e o acervo eletrônico disponível no departamento científico da Neostrata Company, Priceton, New Jersey.

3. Desenvolvimento

Foto envelhecimento

No mundo contemporâneo, a ciência está preocupada com os efeitos diretos da radiação ultravioleta que causam danos irreparáveis no tecido cutâneo. O foto envelhecimento está relacionado diretamente a efeitos relacionados á exposição solar aumentando o grau de degradação das fibras colágenas e elásticas. Com efeitos cumulativos à exposição aos raios UV, seja ela a quantidade ou até mesmo ao tipo de luz ou comprimento de onda, bem como em que fase de vida ocorreu todo esse processo ocorre um espessamento da camada córnea, resultando em uma pele envelhecida. Tudo isso sobreposto ao envelhecimento extrínseco dependendo da localização e idade do indivíduo como exposição solar sem a devida proteção, poluição, fumo e estresse. Devido a fatores intrínsecos há um aumento na quantidade de radicais livres [1].

Clinicamente a pele foto envelhecida passa por um processo de degradação e sinais clínicos como: efélides, lentigos, hipomelanoses, pigmentação irregular, atrofia cutânea, ressecamento, rugas, aspereza, flacidez, elastose solar, osteos dilatados, telangiectasias, e ceratose actínica [4].

A RUV penetra na pele e, de acordo com o comprimento de onda, interage com as diferentes células localizadas nas diferentes camadas. A radiação UVB (290-320nm) é mais absorvida na epiderme e afeta predominantemente os queratinócitos, enquanto as ondas mais longas UVA (320-400nm) penetram de modo mais profundo e atingem queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme [21].

De acordo com os tipos de ondas elas atuam de modo específico. A UVA age indiretamente através da geração de ROS e que atuam na ativação de fatores envolvidos na transcrição do DNA. Esse processo resulta em mutações no DNA mitocondrial [21],[22].

Segundo Scotti, [1], histologicamente a pele foto envelhecida é caracterizada pela displasia epidérmica com graus variáveis citológicas, diminuição do colágeno, aumento da elastose e crescimento anormal das fibras. Aparentemente, a pele exposta a radiação

UV é muito seca, possui rugas finas e profundas, cor amarelada, notam-se secreções glandulares diminuídas, capilares dilatados e liberação de enzimas responsáveis pela degradação de estruturas da pele como colágeno e elastina.

A matriz extracelular é formada por um grupo de macromoléculas biologicamente ativas que colaboram na sustentação e funções da derme, juntamente com diferentes tipos celulares nela existente como fibroblastos [5].

Estruturalmente, partem de uma substância amorfa, composta por polissacarídeos e proteínas que atraem e retém água (proteoglicanas), entrelaçadas com fibras de origem proteica, colágenas e elásticas, e diversos outros componentes micro fibrilares [6].

Radicais Livres

Cerca de 80% dos sinais visíveis causados no foto envelhecimento são causados pelos RUV e os principais causadores são os radicais livres, que provocam danos celulares. Os radicais livres são formados através de reações metabólicas naturais ou por fatores extrínsecos, como principalmente a radiação ultravioleta. A frequente exposição solar gera radicais que atacam especialmente o DNA mitocondrial e que, são cada vez menos neutralizados, devido à saturação do sistema de defesa [1].

A pele possui mecanismo único de defesa do estresse oxidativo gerado pela exposição aos raios UV, entretanto quando há uma exposição efetiva, o organismo não tem capacidade de neutralizar completamente os radicais livres assim os agentes antioxidantes podem agir de forma sinérgica, auxiliando na diminuição dos efeitos deletérios da radiação solar [7].

No processo de foto envelhecimento, temos as reações de oxidação realizada pela mitocôndria, através da fosforilação oxidante, que resulta na energia celular, processo de fagocitose, reações oxidativas de enzima como catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, produção de ácido úrico e o metabolismo do ácido araquidônico das membranas celulares [1].

Metaloproteinases da Matriz

As metaloproteinases da matriz (MMPS) formam um grupo de enzimas fundamentais para o processo de remodelação dos tecidos e degradação dos compo-

mentos da matriz extracelular e das membranas basais [8].

As MMPS chamadas de matrixinas formam uma família de endopeptidases zinco-dependentes que possuem capacidade não somente de degradar diversos componentes da matriz extracelular de maneira coordenada, tais como colágeno, proteoglicanas e glicoproteínas, mas também modificam as funções dessas macromoléculas [6].

Green et al., [9] relataram que naturalmente inibidores teciduais de metaloproteinases (MMP) ocorrem para proteger a pele da degradação causada pela atividade desta enzima. Com a exposição à radiação UV, esta capacidade natural de proteção se extingue, causando um aumento na atividade da MMP e os resultados visuais e morfológicos do foto envelhecimento.

Estudos comprovam que o aumento das enzimas metaloproteinases (MMPs), responsáveis pela degradação das fibras de colágeno e elastina, associados ainda aos efeitos oxidantes dos radicais livres são causas do foto envelhecimento cutâneo e seus sinais clínicos. Nestes casos, inúmeras substâncias anti foto envelhecimento são utilizadas com o objetivo de minimizar os danos causados pelas radiações solares, dentre eles um grupo de substância chamada de alfa-hidroxiácido (AHA), que, devido as sua conformação molecular apresenta como característica a penetração rápida na pele [9].

Alfa Hidroxiácidos

Os α -hidroxiácidos, são utilizados como ativos cosméticos dermatológicos como ácidos derivados de fruta, uma vez várias delas possuem estas substâncias em suas composições (e, por vezes podendo ser obtidos por síntese), constituem em um grupo de ácidos carboxílicos, onde todos apresentam como estrutura química comum um grupamento hidroxila no carbono α , o primeiro carbono após aquele contendo o grupo carboxila. Como exemplo de alfa hidroxiácidos temos o ácido glicólico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido pirúvico e o ácido láctico, entre outros [10].

O mecanismo de ação dos AHA ainda não é totalmente elucidado, mas sabe-se que estes grupos de substâncias atuam reduzindo a coesão dos corneócitos do estrato córneo, uma vez que interferem com as ligações iônicas intercelulares, deste modo os AHAs

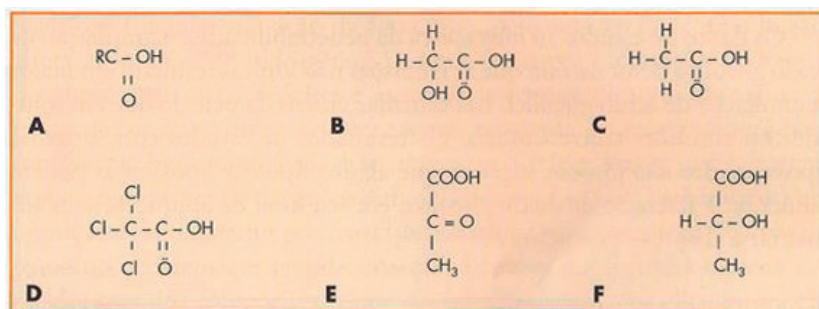
Figura 1.

Figura 1: A - Estrutura Química Geral dos AHA, B – Estrutura Química do Ácido Glicólico, C - Estrutura Química do Ácido Acético, D - Estrutura Química do Ácido Tricloroacético, E - Estrutura Química do Ácido Pirúvico, F - Estrutura Química do Ácido Láctico. Fonte: Tratado de Medicina Estética, 2004.

facilitam a descamação, diminuindo a espessura do estrato córneo, favorecendo a síntese do DNA basal. Não há resultados expressivos determinados em células de outras camadas cutâneas [11].

As substâncias químicas classificadas como beta hidroxiácidos são aqueles ácidos orgânicos que apresentam o grupo carboxílico na posição β . Na natureza os betahidroxiácidos apresentam características neutras, porém os grupos carboxílicos nesta posição apresentam propriedades ácidas [12].

Segundo Ribeiro [13], o exemplo mais comumente utilizado é o ácido salicílico que é um beta-hidroxiácido ou ácido 2-hidroxibenzóico, extraído da planta *Salix Alba* (salgueiro branco) e que apresenta ação esfoliante pela dissolução do cimento intercelular dos corneócitos.

De acordo com Green et al., [9] os poli-hidroxi-

ácidos, são os ácidos orgânicos carboxílicos, que possuem dois ou mais grupos hidroxilas, sendo que um deste na posição α da molécula. Essas substâncias proporcionam benefícios semelhantes aos AHAs tradicionais na pele. Como exemplos de polihidroxiácidos, podemos citar a gluconolactona e o ácido lactobiônico.

Ácido Lactobiônico

O ácido lactobiônico ou ácido 4-O-beta-D-galactopiranosil-D-gluconico é um Polihidroxiácido composto de uma molécula de açúcar D-galactose e uma molécula de ácido D-gluconico ligada por uma ligação éter, formando assim uma macromolécula que possui $pK_a=3,8$ [14].

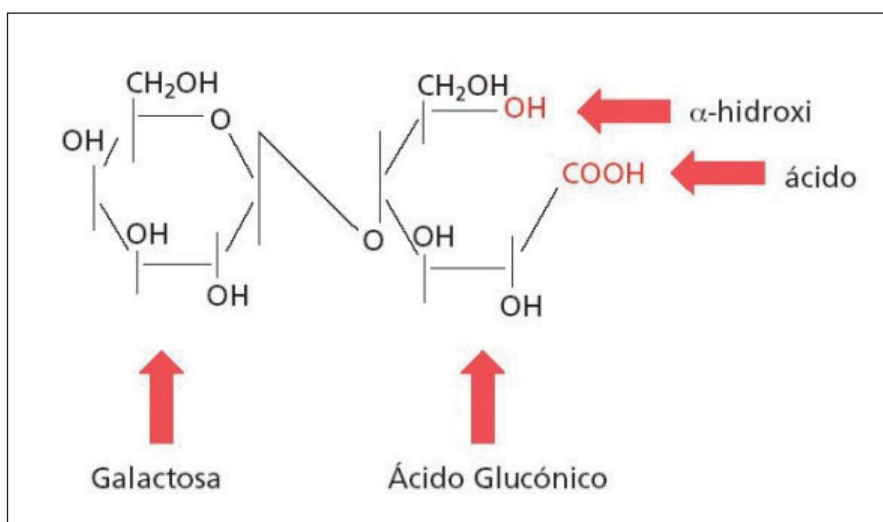
Figura 2.

Figura 2: Fonte: The Merck Index, 13th, 2001:5354

Segundo Green et al.,[9] um dos componentes da molécula do ácido lactobiônico, a galactose, é um açúcar importante nos metabolismos da pele durante a síntese de proteoglicanos, especialmente os glicosaminoglicanos, que são responsáveis pela atração e retenção hídrica, durante a síntese de pro colágeno no fibroblasto e como componente das glicoproteína contribuindo para a migração celular.

O outro componente que forma a molécula do ácido lactobiônico é o ácido glucônico que, ocorre naturalmente nas células, este é a forma ácida da gluconolactona, com diversas atividades cutâneas [15].

O mecanismo de ação do ácido lactobiônico ocorre na camada córnea, onde pequenas concentrações deste ácido diminui a coesão entre os corneócitos provocando uma leve descamação na pele, contribuindo para o afinamento da camada córnea, uma vez que ocorre o desprendimento dos corneócitos [17].

Segundo Yu & Van Scott [20], no estudo α - hydroxyacidos, polihydroacidos, ácidos aldoibiônicos e suas ações tópicas, comprovaram os efeitos de produtos contendo ácido lactobiônico na melhoria significativa dos parâmetros de textura e foto envelhecimento da pele e um aumento significativo da espessura da pele, sem sinais de intolerância.

Como resultado dos múltiplos grupos de hidroxila (figura 1), o ácido lactobiônico é um potente hidratante devido a sua capacidade de atração e retenção de água [9].

Durante a oxidação e a degradação da pele a exposição ultravioleta gera radicais livres que é uma das causas do foto envelhecimento, a potente ação antio-

xidante do ácido lactobiônico é um importante papel dos efeitos anti age. O uso do ácido lactobiônico para inibição da MMP pode fornecer um benefício significativo para peles foto envelhecidas [19].

O ácido lactobiônico é amplamente utilizado na preservação dos tecidos dos órgãos durante os procedimentos de transplante, devido as suas propriedades antioxidantes a capacidade de suprir a ação danosa dos radicais livres sobre o tecido armazenado [16].

No estudo realizado por Green et al, [20], mostraram efeitos antienvhecimento, na avaliação clínica revelou melhorias significativas em todos os parâmetros do foto envelhecimento, medido nas semanas 6 e 12 como demonstrado (figura 3 e tabela 1).

Figura 3.

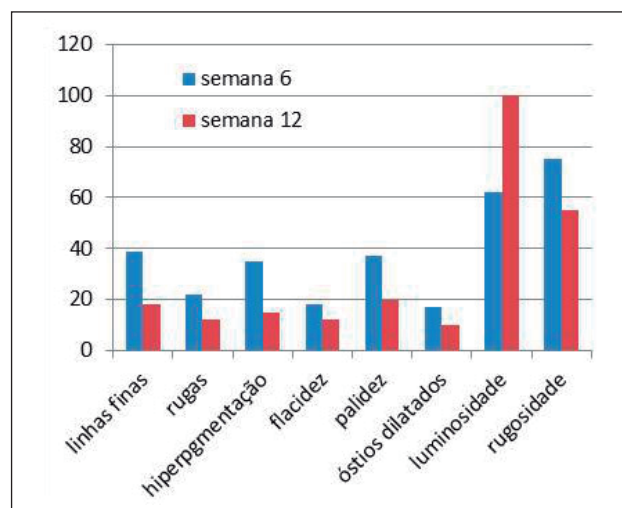


Figura 3: Fonte: Cosmetic Dermatology 2008;21(2):1-7

Tabela 1.

Parâmetros	Local	Nota após 6 semanas	Nota após 12 semanas	Significância estatística (p<0,5)	Varição dos parâmetros (%)
Linhas finas	Olhos	3.98	2.61	↓	-37.0
Rugas	Olhos	5.10	4.05	↓	-21.4
Hiperpigmentação	Face	4.48	3.26	↓	-30.9
Flacidez	Bochecha	5.56	4.72	↓	-16.4
Palidez	Face	3.65	2.53	↓	-35.6
Óstios dilatados	Bochecha	5.02	4.10	↓	-20.7
Luminosidade	Face	3.87	7.59	↓	100.1
Rugosidade	Bochecha	3.89	1.23	↓	-70.8

Tabela 1: Dados Estatísticos dos Parâmetros Cutâneos após o uso de Ácido Lactobiônico durante 6 e 12 semanas Fonte: Cosmetic Dermatology 2008;21(2):1-7

A demonstração gráfica dos dados estatísticos foi obtido através de um questionário com 31 pacientes entre 39 e 60 anos de auto avaliação onde havia respostas positivas (excelente, muito bom e bom) e as respostas negativas (fraco e ruim), cada uma destas respostas recebia uma nota que avaliava respostas clínicas visuais do uso do ácido lactobiônico [20].

Os parâmetros cutâneos do fotoenvelhecimento selecionados para a análise da pele após o uso do ácido lactobionico por 6 e 12 semanas foram: linhas finas ao redor dos olhos, rugas ao redor dos olhos, hiperpigmentação na face, flacidez, osteos dilatados e rugosidade localizado nas bochechas e palidez e luminosidade na face [20].

Comparando-se os parâmetros cutâneos do fotoenvelhecimento do inicio da autoavaliação, após o uso do ácido lactobionico houve uma melhora em todos os parâmetros clínicos, destacando a melhora da luminosidade, rugosidade e linhas finas [20].

Amostras de pele foram coletadas de 16 voluntárias das 31 que participaram do estudo e submetida à biopsia, histologicamente foi observado variação na estrutura de epiderme e o estrato córneo se mostrou mais compacto. Os mucopolissacarídeos foram aumentados, o que representa um aumento na ligação de água aos glicosaminoglicanos, aumentando a espessura e a firmeza da matriz dérmica, paralelamente houve uma inibição da enzima metaloproteinase ajudando a proteger a matriz dérmica e prevenindo os efeitos do foto envelhecimento [20].

4. Conclusão

Os trabalhos publicados utilizados em nosso estudo indicaram a comprovação que o ácido lactobiônico possui elevada ação antioxidante, hidratante e rejuvenescedora, vindo a ser excelente opção em produtos anti-age anti-foto envelhecimento, hidratantes e rejuvenescedores

Estes benefícios cosméticos são significativos em peles fotoenvelhecidas e hiperqueratinizadas, uma vez que o ácido lactobiônico melhora o turn over celular e a firmeza da pele. Devido à sua habilidade de suprimir a ação danosa dos radicais de livres, por conta da sua capacidade de preservar tecidos, ele atua como poderoso antioxidante na pele foto envelhecida sem causar reações irritativas na pele.

Referências

1. SCOTTI, L.; Velasco, Maria V.R. Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia: Estudo do envelhecimento cutâneo e da eficácia das substâncias ativas empregadas na prevenção. São Paulo: Tecnopress, 2003.
2. FANDOS, L.S. Alta Cosmética II Objetivos e Protocolos de Tratamentos, 1ed., Buenos Aires: O Autor, 2005. p.22-24.
3. HARRIS, M.I.N.C.; Pele-Estrutura, Propriedades e Envelhecimento. 3ed; São Paulo: Senac; 2003: 218-220.
4. ORRINGER J.S.; Johnson T.M.; Kang S.; Karimipour, D.J.; Hammerberg C.; Hamilton, T. Effect of carbon Dioxide P53 imonunostaining in photodamaged skin. Arch Dermatol. 2004 Sep;140(9):1073-7.
5. BRUCKNER, T.L.; Biology of the extracellular matrix, In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 1 ed. London: Mosby;2003. p. 1483-96.
6. MCGRATH, J.A.; Eady R.A.J.; Pope, F. M.; Anatomy and Organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rooks, Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing;2005. p.3.1-84.
7. KEDE, Maria P.V.; Sabatovich, O.; Dermatologia Estética, 2ed. revisada e ampliada – São Paulo: Editora Atheneu; 2009: 387-395.
8. CHEBASSIER N, EL,Houssein O.; Viegas, I.; Dreno, B.; In vitro induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in Keratinocytes by boron and manganese. Exp Dermatol 2004; 13(8):484-90.
9. GREEN, B.A.; Edison B.L.; Wildnauer, R.H.; Lactobionic Acid and gluconolactone: PHas for photoaged skin. Cosmetic Dermatology 2001;14(9):24-28.
10. MAIO, M.; Tratado de Medicina Estética, 1ª ed., São Paulo: Roca, 2004, p.299-301.
11. NARDIN, P.; Guterres, S.S.; Alfa-Hidroxi-ácidos: Aplicações cosméticas e dermatológicas, Caderno de Farmácia, 1999,v.15, n.1, p.7-14. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19373/000296082.pdf?sequence=1> acesso em 19 de setembro de 2017 as 14:00hs.
12. GREEN, B.A.; Yu R.J.; Van Scott E.J.; Clinical and Cosmeceutical uses of Hydroxyacids. Clinics in Dermatology 2009;27(5): 495-501.
13. RIBEIRO, C.J.; Cosmetologia Aplicada a Dermoestética.2ed; São Paulo: Pharmabooks; 2010:261-

263.

14. O'NEIL, M.J, Smith A.; Helkelman, P.E.; 1 eds. The Merck Index, 13th ed. Whitehouse Station, KJ: Merck &Co;2001:5354.

15. GREEN, B.; Tseng C.; Wildnauer, R.; Safety and efficacy of a gluconolactose (polyhydroxy acid) containing regimen on sensitive skin and photodamage following controlled consumer use. Poster presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting: March, 1999; San Francisco, CA.

16. SOUTHARD, J.H.; Belzer, F.O.; Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995;46:235-247.

17. BARQUET, A.P.; Funck, A.P.; Koester, L.S.; Comparação entre alfa hidroxiácidos e polihidroxiácidos na cosmiatria e dermatologia. *Revista Brasileira Farmacêutica*, 87, 3,67-73, 2006.

18. YU, R.J.; Van Scott E.J. α - hydroxyacids, polyhydroxy acids, aldobionics acids and their topical actions. In: Baran R, Maibach HI, eds. *Textbook of cosmetic dermatology*, 3rd edn. New York: Taylor & Francis: 2005 pp.77-93.

19. UPADHYA, G.A.; Strasberg, S. M.; Glutathione, lactobione and histidine: cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contain. Ed in University of Wisconsin and histidine tryptophan/ketoglutarate liver preservation solution. *Hepatology* 2000;31:1115-22.

20. GREEN, B.; Brenda, L.; Edison, B.L.; Monya L.; Antiaging Effects of Topical Lactobionic Acid: Results of a controlled usage study. *Cosmetic Dermatology* 2008;21(2):1-7.

21. KRUTMANN, J. The role of UVA rays in skin aging. *Eur J Dermatol.* 2001; 11:170-1

22. HERNANDE, P.H.; Jean, C.; Charruyer.; Haur, M.J.; Baudouin, C.; Charveron, M.; UVA induces granzyme B in human keratinocytes through MIF: implication in extracellular matrix remodeling. *J Biol Chem.*2007; 282:8157-64.

Artigo de revisão

ESTRESSE OXIDATIVO E O SEU IMPACTO NO ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Autores: Letícia Porsch¹, Luisa Amábile Wolpe Simas^{2,1}, Rodrigo Otávio Chybiator Granzoti³

¹Pós-graduanda pelo Instituto Ana Paula Pujol, Camboriú, Santa Catarina, Brasil.

²Nutricionista. Pós-graduada em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Paraná. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná, Paraná, Brasil.

³Biólogo, acadêmico do curso de Nutrição Faculdade Paranaense, Paraná, Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:

Estresse oxidativo; envelhecimento; senescência; espécies reativas de oxigênio.

Resumo

A elevação na expectativa de vida reflete num envelhecimento da população, e por consequência em um incremento nas doenças associadas a ela. Nos últimos anos houve um aumento nos estudos vinculados ao tema o que ocasionou a elaboração de muitas teorias destinadas a explicar este processo dentre elas está a Teoria dos Radicais Livres, atualmente a mais aceita. Esta teoria defende a hipótese de que durante o metabolismo aeróbico normal, o oxigênio sofre redução formando espécies reativas do oxigênio, os quais se somariam aos demais Radicais Livres advindos de diferentes mecanismos geradores. O organismo para defender-se da ação lesiva desses Radicais Livres, conta com diferentes sistemas de defesa antioxidante. Porém, ao ocorrer desequilíbrio na formação de Radicais Livres e nesta defesa, há um incremento no número dessas espécies reativas, etapa conhecida como estresse oxidativo. Nessas circunstâncias ocorreria uma perda gradual da capacidade funcional da célula, repercutindo no envelhecimento. Contudo, conclusões definitivas acerca da origem e desenvolvimento do envelhecimento, requerem maiores estudos, uma vez que esse fenômeno pode não ter uma causa fundamental.

Article ID

Keywords:

Oxidative stress; aging; senescence; Oxygen-reactive species.

Abstract

Various cosmetic formulations use actives to attenuate the signs of photoaging, substances such as alpha hydroxy acids, beta hydroxy acids and polyhydroxy acids. This literature review discusses the molecular aspects

¹Autor correspondente:

Luisa Amábile Wolpe Simas: e-mail: luisa.fies@hotmail.com - <https://orcid.org/0000-0003-2323-5665>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i2.53> - Artigo recebido em: 14 de fevereiro de 2019 ; aceito em 18 de abril de 2019 ; publicado em 29 de maio de 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 2, N.2, maio 2019. Disponível online a partir de 29 de maio de 2019, ISSN 2595-0584. www.bjns.com.br - Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

of polyhydroxy acid lactobionic acid and its effects on photoaged skin, according to some clinical data were observed fine lines and wrinkles around the eyes, flaccidity, dilated ostia, roughness and luminosity on the face. In its histology the effects of UV radiation on skin changes. As a result, lactobionic acid has been shown to be effective in improving clinical signs of photoaged skin.

Introdução

O envelhecimento é um fenômeno universal inevitável, biológico que afeta todos os organismos multicelulares. Embora diferentes hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos celulares e moleculares do envelhecimento, estudos recentes tornam-se cada vez mais claros que o envelhecimento está relacionado ao acúmulo de danos moleculares, dando origem a uma teoria unificada do envelhecimento. Entre as reações que contribuem para este dano, as reações de radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio são consideradas a principal razão, além das reações de metabolitos, tais como os açúcares e os aldeídos reativos e erros espontâneos em processos bioquímicos [1].

Há vários séculos que o homem se interroga sobre o processo do envelhecimento e procura conhecer quais as suas causas, tendo surgido ao longo dos anos várias teorias para o explicar, entre elas está a teoria do envelhecimento biológico, a teoria da ação do estresse oxidativo que tem sido uma das mais aceitas e estudadas[2].

Atualmente, existe um grande interesse por profissionais da área de saúde sobre as causas do envelhecimento humano e sobre os fatores endógenos e exógenos que podem acelerar ou retardar no processo de senescência. Tal questionamento torna-se

de indubitável discussão quando nos referimos às espécies reativas de oxigênio (EROS), pois estas são as principais substâncias relacionadas à oxidação celular e tissular, e torna-se alvo de pesquisas científicas que as demostrem como principal causa do envelhecimento humano. Estas também são alvo das indústrias de fármacos, cosméticos e alimentos, a fim de retardar o processo de oxidação celular [3]

Cerca de 5% do oxigênio utilizado pelos organismos, via metabolismo oxidativo, não é utilizado nos ciclos mitocondriais que produzem energia. Esse oxigênio excedente tende a perder dois elétrons na sua última camada, produzindo o radical superóxi-

do ou, também, por ações enzimáticas e metabólicas adicionais, pode formar outros tipos de moléculas desemparelhadas de oxigênio, que são genericamente conhecidas como EROS. Por serem moléculas altamente reativas, o organismo controla a sua degradação através de dois sistemas antioxidantes integrados: um endógeno enzimático, diretamente relacionado à degradação do superóxido em água, e outro exógeno não enzimático, no qual compostos antioxidantes presentes na dieta atuam sobre as EROS produzidas pelo organismo [4].

Deste modo, o estresse oxidativo é visto como um desbalanço entre a produção de EROS e sua degradação pelos antioxidantes segundo a necessidade de cada célula. Nestes termos, o acúmulo ou o descontrole da produção de EROS, ainda que não seja, necessariamente, considerado um fator causal, mas atuando mais com um fator modulador dos mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, está associado a um grande número de condições patológicas [4].

O presente estudo tem como objetivo a elaboração de uma revisão bibliográfica para avaliar o impacto do estresse oxidativo no envelhecimento humano.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, realizada em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Google Acadêmico, SciELO), em periódicos nacionais e internacionais, busca por artigos de revisão, artigos em humanos e roedores, artigos originais, pelas palavras-chave: estresse oxidativo, envelhecimento, senescência, espécies reativas de oxigênio e os seus respectivos termos em inglês. A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: amostras contendo humanos em seus estudos; estudos nacionais e internacionais, artigos originais e de revisão com publicação entre os anos de 2011 a 2018.

Resultado e discussão

O envelhecimento é um processo biológico heterogêneo, progressivo, deletério e irreversível no qual ocorrem modificações que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, permitindo o surgimento das doenças crônicas, como a obesidade, que gera, por sua vez, complicações secundárias como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e osteoartrites, com impacto sobre a saúde e a qualidade de vida do idoso, aumentando a vulnerabilidade e risco de morte [3].

O envelhecimento é um processo altamente complexo porque a degeneração celular envolve milhares de mecanismos e processos diferentes. Durante o envelhecimento, as reações redox metabólicas celulares induzem alterações genéticas e bioquímicas prejudiciais [5].

Marcas do envelhecimento têm sido propostas, como a senescência celular e o desgaste dos telômeros, que se acredita representem mecanismos-chave pelos quais o envelhecimento contribui para o desenvolvimento de condições relacionadas à idade. Uma das características é a disfunção mitocondrial, que pode promover distúrbios relacionados à idade, em parte, através do aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio [6].

O envelhecimento é acompanhado por um aumento do estresse oxidativo [7], aonde os níveis aumentados de ROS podem resultar em dano oxidativo, que é um mecanismo pelo qual as ROS podem promover doenças relacionadas com a idade. No processo de produção de energia mitocondrial o oxigênio é parcialmente convertido em espécies reativas de oxigênio (EROS) [6]. Quando a produção de EROS excede sua degradação, denominamos estresse oxidativo. Nosso organismo possui defesas antioxidantes naturais que neutralizam as EROS [7]. A glutatona é um importante antioxidante intracelular aonde pode notar um aumento relacionado à idade na quantidade de glutatona oxidada em relação à reduzida, consistente com um aumento relacionado à idade nas EROS [6].

O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de EROS presente nas células e a capacidade biológica para desintoxicar os intermediários reativos ou reparar os danos causados. Ele desempenha um papel chave no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares. Existem muitos fatores associados ao estresse oxidativo, que conduzem ao desenvolvimento destas doenças. Um dos principais fatores é a superprodução de EROS, juntamente com a diminuição

da biodisponibilidade de óxido nítrico que reduz a capacidade antioxidante na vasculatura [8].

Muitas vezes a produção de EROS excede a capacidade de remoção causando assim danos no DNA, proteínas e fosfolipídios dos diversos tipos de células, contribuindo para o aparecimento de doenças degenerativas relacionadas com a idade. O estresse oxidativo é gerado continuamente no nosso organismo fruto de eventos estocásticos e pode ser atenuado ou agravado mediante os comportamentos da vida diária. Entre estes, a literatura tem salientado a influência marcante do estilo de vida ativo, da dieta, dos hábitos tabácicos, do consumo de álcool, da exposição a radiações e a substâncias tóxicas [7].

A teoria dos radicais livres do envelhecimento postula que a produção de espécies reativas de oxigênio intracelulares é o principal determinante da vida. Atualmente, o estresse oxidativo e mecanismos de defesa antioxidante prejudicada se acredita serem os principais contribuintes para o processo de envelhecimento cardiovascular. O estresse oxidativo desenvolve-se como uma consequência da geração excessiva de EROS, por enzimas tais como a NADPH-oxidase, sintase do óxido nítrico desacoplado, e oxidase de xantina, por a cadeia de transporte eletrônico mitocondrial, e, como resultado está redução da capacidade antioxidante [9].

Quando um radical livre não encontra nenhum outro radical livre para se ligar na tentativa de obter estabilidade, eles captam elétrons de outras moléculas saudáveis. A molécula que perdeu o elétron se transforma então em outro radical livre, iniciando-se uma reação em cadeia, que danificará muitas células, podendo ter caráter ilimitado, se não houver a intervenção dos antioxidantes. Este processo é chamado de oxidação, e provoca morte celular [10]. Por isso os efeitos benéficos da alimentação na prevenção do estresse oxidativo têm sido atribuídas à presença de antioxidantes [11].

Os antioxidantes podem ser produzidos pelo corpo ou absorvidos pela dieta. Dentre os que são produzidos pelo corpo os mais comumente encontrados são as enzimas Glutaciona peroxidase (GPx), a Catalase (CAT) e a Superóxido dismutase (SOD), e os peptídeos Glutaciona (GSH). Entre os absorvidos pela dieta destacam-se o α -tocoferol (vitamina-E), β -caroteno (provitamina-A), ácido ascórbico (vitamina-C), selênio e compostos fenólicos como os flavonoides e poliflavonoides. Todos estes exercem ações sinérgi-

cas na limpeza dos radicais e por sua vez desempenham um papel importante na prevenção de muitas doenças como, por exemplo, o câncer, a aterosclerose, acidente vascular cerebral, a artrite reumatoide, a neurodegeneração e diabetes [7]. Ao passar dos anos, a concentração de radicais livres aumenta, e nossas defesas naturais antioxidantes falham, com isso o uso de compostos antioxidantes encontrados na dieta é um importante mecanismo de defesa contra os radicais livres. Para evitar que ocorra o estresse oxidativo, é imprescindível que haja um equilíbrio entre radicais livres e antioxidantes no nosso organismo. Por isso é de extrema importância o consumo de alimentos que contenham vitaminas antioxidantes na nossa alimentação, para evitar que ocorram os danos provocados pelo desequilíbrio entre esses dois sistemas e para que isso não acelere o processo de envelhecimento cutâneo [10].

Estudos epidemiológicos recentes sugerem que os carotenoides ou alimentos ricos em carotenoides são protetores contra um declínio da força muscular em indivíduos idosos. Desta forma, os carotenoides têm a função de proteger contra o estresse oxidativo por têmpera oxigênio atômico, atuando na eliminação dos radicais livres, e inibindo a peroxidação lipídica [11].

Quando a geração de EROS excede a sua neutralização por enzimas antioxidantes, uma condição de estresse oxidativo surge e níveis elevados de EROS podem causar danos nas macromoléculas como DNA mitocondrial e nuclear, proteínas, polissacarídeos, ácidos e lipídeos, levando a perturbações que estão relacionadas na patogênese de uma série de doenças neurodegenerativas e morte celular. O acúmulo de lesões oxidativas com a idade ocorre por três fatores, se a célula produzir mais EROS do que remove, se houver uma diminuição das defesas antioxidantes, ou uma redução na eficiência de reparação das moléculas danificadas [7].

A exposição de células ao estresse não-letal recorrente ou crônico poderia contribuir para um aumento no acúmulo de células senescentes induzidas pelo estresse, acelerando o envelhecimento dos tecidos. Acredita-se que as células senescentes se acumulam com a idade parcialmente devido à sua resistência à apoptose, não se pode excluir que pelo menos algumas delas são eliminadas pelo sistema imunológico, ou que em certas circunstâncias elas podem morrer. Embora o papel causal das espécies reativas de oxigê-

nio (ROS) no envelhecimento seja discutível, o paradigma assumindo que o estresse oxidativo e as ROS produzidas pelas mitocôndrias desempenham um papel importante na senescência celular tem sido apoiado. O peróxido de hidrogênio foi o primeiro fator usado para mostrar senescência induzida por estresse oxidativo [12].

A disfunção mitocondrial é um importante gatilho para a senescência celular, o que contribui para o envelhecimento, além de outros estímulos de pró senescência. Embora esteja claro que as mitocôndrias disfuncionais se acumulam em células senescentes e que esta é uma força motriz importante para o envelhecimento acelerado, é menos compreendido como as mitocôndrias se tornam disfuncionais durante o processo de envelhecimento. Os defeitos mitocondriais que se acumulam nas células mais antigas variam de um aumento da massa mitocondrial, diminuição do acoplamento respiratório, produção de ATP menos eficiente durante a respiração, perda da função do complexo respiratório I e aumento da produção de ROS mitocondrial [13].

Várias décadas após a teoria original do estresse oxidativo e envelhecimento, nossa compreensão do estresse oxidativo avançou significativamente. Embora um grande corpo de evidências revele univocamente os papéis potenciais do estresse oxidativo nas degenerações celulares ligadas a uma ampla gama de doenças degenerativas relacionadas ao envelhecimento, estudos recentes mostram os importantes papéis do estresse oxidativo na defesa imunológica, sinalização molecular e sobrevivência celular [5].

A complexidade do processo de envelhecimento e o esforço para compreender os seus alicerces moleculares, orientam o foco para abordagens para melhorar o tempo de vida e vitalidade do organismo. Apesar da transição da curiosidade da cultura celular para um potencial regulador do câncer e do envelhecimento, a senescência celular permanece enigmática e continua a levantar uma variedade de questões complexas. O estresse oxidativo desempenha um papel importante em várias vias que levam à senescência celular e ao fenótipo secretor associado. Embora inicialmente pretenda ser uma resposta protetora à agressão oncogênica, a senescência celular induzida por agentes danificadores de DNA e ROS, pode potencialmente provocar efeitos prejudiciais e pode levar a muitas doenças relacionadas à idade [14].

Um dos fatores que parece se correlacionar com a

diminuição do estresse oxidativo é a adoção de uma restrição calórica, sem desnutrição. Várias pesquisas têm sido realizadas acerca disto a fim de averiguar quais seriam efetivamente os benefícios de uma dieta hipocalórica e a influência de uma alimentação saudável na promoção da longevidade. Em pesquisas realizadas a partir de células neuronais *in vitro*, a restrição calórica desempenhou um fator relevante na redução de marcadores de estresse oxidativo, que eram menores em culturas de células neuronais tratadas com soro com restrição calórica em comparação com as células tratadas com soro rico *ad libitum*. Estudos apontam que a restrição calórica tende a aumentar a expressão de antioxidantes, tendendo a exibir maior quantidade de vitamina E, e Coenzima Q10 nas membranas celulares cerebrais [3].

Considerações finais

O envelhecimento é um fenômeno complexo que envolve inúmeros fatores, o que consequentemente provoca a elaboração de várias hipóteses e teorias voltadas para explicar esse processo.

O estresse oxidativo causa danos às células, sendo considerado um dos fatores preponderantes do envelhecimento. Muitos estudos apontam os benefícios oferecidos pela dieta de restrição calórica na redução do estresse oxidativo, embora não se pode afirmar que os efeitos de uma dieta de poucos nutrientes possam efetivamente promover a longevidade, sendo necessários novos estudos que comprovem os benefícios. Além disso, por meio de estudos, doenças associadas ao envelhecimento têm sido relacionadas à ação das espécies reativas de oxigênio, como as demências, mas sem conclusões sobre causalidade entre os dois.

Por tanto, envelhecer é um processo natural pelo qual todas as pessoas passam na vida e não tem como evitar, além das funções fisiológicas, a pele exerce papel na autoestima do ser humano. Todos querem viver muito e manter uma aparência jovial, por isso devemos ter bons hábitos alimentares e um estilo de vida saudável, esses fatores amenizam as marcas do tempo, e são hábitos fundamentais para a prevenção do envelhecimento cutâneo, além de aumentar as chances de viver mais e sentir-se melhor e mais jovem. Uma alimentação rica em antioxidantes como as vitaminas A, vitamina C e a vitamina E, é a melhor forma de prevenção aos efeitos nocivos dos radicais livres em excesso, pois as vitaminas atuam inibindo a ação destes

radicais. Evitar exposições excessivas ao sol também faz parte da prevenção do envelhecimento cutâneo e formação de radicais livres, mas apenas a reposição das vitaminas não terá o efeito desejado se não forem associadas a uma alimentação balanceada, horas adequadas de sono e exercícios físicos moderados. Pelo contrário, alguns antioxidantes em excesso podem inclusive produzir mais radicais livres.

Referências

1. SADOWSKA-BARTOSZ I., BARTOSZ G. **Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity**. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, Article ID 404680, pg 1-17, 2014.
2. TEIXEIRA J., FEIO M., FIGUEIRA M.L. **O Papel do Stress Oxidativo no Envelhecimento e na Demência**. Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, vol. 12, nº 1, pg. 1-15, 2014.
3. LEITE L.M.G.S., BRASIL R.L.F; MARQUES T.M.A.; CRUZ J.B.; CATÃO C.D.S.; **Estresse Oxidativo e Envelhecimento Humano: Uma Revisão Sistemática**. Anais CIEH, vol. 2, n.1. ISSN 2318-0854, 2015.
4. GOTTLIEB M. G. V., MORASSUTTI A. L., CRUZ I. B. M. **Transição epidemiológica, estresse oxidativo e doenças crônicas não transmissíveis sob uma perspectiva evolutiva**. Scientia Medica. Porto Alegre, volume 21, número 2, p. 69- 80, 2011.
5. THAPA A. AND CARROLL N. J. **Dietary Modulation of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease**. International Journal of Molecular Sciences, pg. 1-14, 2017.
6. RICHARD F. LOESER, MD. **The Role of Aging in The Development Of Osteoarthritis**. Transactions of The American Clinical and Climatological Association, vol. 128, pg. 1-11, 2017.
7. SANTOS Z. A. **Envelhecimento: a influência do exercício físico nas alterações moleculares associadas ao stress oxidativo em mulheres**. Vila real, Universidade De Tras-Os-Montes e Alto Douro, 2014.
8. SKIBSKA B. and GORACA A. **The Protective Effect of Lipoic Acid on Selected Cardiovascular Diseases Caused by Age-Related Oxidative Stress**. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Arti-

cle ID 313021, pg 1-11, 2015.

9. JUNZHEN WE, SHIJIN XIA, BILL KALIONIS, WENBIN WAN, and TAO SUN.; **The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Aging**. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, Article ID 615312, pg. 1-13, 2014.

10. MIRELLI PAPALIA DOS SANTOS. **O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo**. UNIJUÍ, 2013.

11. DORIA E., BUONOCORE D., FOCARELLI A., and MARZATICO F. **Relationship between Human Aging Muscle and Oxidative System Pathway**. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Article ID 830257, pg. 1-13, 2012.

12. BLASIAK J., PIECHOTA M., PAWLOWSKA E., SZATKOWSKA M., SIKORA E., and KAARNIRANTA K. **Cellular Senescence in Age-Related Macul**.

13. PASCUAL-AHUIR A., MANZANARES-ESTREDA S., and PROFT M. **Pro- and Antioxidant Functions of the Peroxisome-Mitochondria Connection and Its Impact on Aging and Disease**. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Article ID 9860841, pg. 1-17, 2017.

14. CHANDRASEKARAN A., IDELCHIK M. D. P. S., MELENDEZ A. J. **Redox; control of senescence and age-related disease**. Redox Biology, vol. 11, pg. 1-12, 2017.

Artigo de revisão

VITEX AGNUS-CASTUS L., OENOTHERA BIENNIS L., CURCUMA LONGA L. COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO NA SÍNDROME DA TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL (TPM)

Autores: Karin Alessandra Honorato^{1,A}, Rogério da Silva Veiga²

¹Nutricionista, especialista em nutrição clínica funcional e nutrição esportiva funcional.

²Farmacêutico-bioquímico com ênfase em alimentos, mestre em farmacologia, doutor em ciências da saúde.

Informações do artigo

Palavras Chave:
tensão pré-menstrual;
fitoterapia; terapia alter-
nativa.

Resumo

A Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (TPM) é um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem ciclicamente relacionados com a menstruação, apresentando intensidade suficiente para interferir na vida social e profissional de muitas mulheres. Com base nisso, a popularidade das terapias complementares/alternativas tem crescido nos últimos anos. A fitoterapia tem sido umas dessas terapias alternativas que busca minimizar os efeitos dos sintomas da TPM e tem sido o tratamento preferido das mulheres por reduzirem os efeitos colaterais se comparados aos tratamentos farmacológicos. O presente estudo tem como objetivo rever a literatura sobre o uso de fitoterápicos na TPM como recurso terapêutico no alívio dos sintomas físicos e psicológicos. O levantamento bibliográfico foi conduzido a partir de artigos publicados sobre o assunto nos bancos de dados online. Em geral, estudos mostraram que *Vitex agnus-castus* L., *Oenothera biennis* L. e *Curcuma longa* L. atuam, por meios diferentes, no alívio aos sintomas da TPM. Assim, verificou-se que a fitoterapia é um método eficaz e seguro para o tratamento, alívio e melhora da qualidade de vida das mulheres que sofrem de TPM. Palavras-chave: tensão pré-menstrual; fitoterapia; terapia alternativa.

Article ID

Keywords:
premenstrual tension
syndrome; phytotherapy;
alternative therapy.

Abstract

Premenstrual Tension Syndrome (PMTS) is a set of signs and symptoms that occur cyclically related to menstruation, presenting enough intensity to interfere in the social and professional life of many women. Based on

^AAutor correspondente:

Karin Als. Honorato: e-mail: karin@clinicatrinutrix.com.br - <https://orcid.org/0000-0002-6800-9832>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i2.54> - Artigo recebido em: 03 de abril de 2019; aceito em 22 de abril de 2019; publicado em 29 de maio de 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 2, N.2, maio 2019. Disponível online a partir de 29 de maio de 2019, ISSN 2595-0584. www.bjns.com.br - Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

this, the popularity of complementary / alternative therapies has grown in recent years. Phytotherapy has been one of those alternative therapies that seeks to minimize the effects of PMTS symptoms and has been the preferred treatment of women for reducing side effects compared to pharmacological treatments. The present study aims to review the literature on the use of herbal medicines in PMTS as a therapeutic resource in the relief of physical and psychological symptoms. The bibliographic survey was conducted from articles published on the subject in online databases. In general, studies have shown that *Vitex agnus-castus* L., *Oenothera biennis* L. and *Curcuma longa* L. act by different means to relieve symptoms of PMTS. Thus, it has been found that phytotherapy is an effective and safe method for the treatment, relief and improvement of the quality of life of women suffering from PMTS.

Introdução

O uso de plantas medicinais no processo de prevenção e tratamento de diversas doenças é uma prática que acompanha a humanidade desde o seu começo (OLIVEIRA et. al., 2017). As propriedades terapêuticas de determinadas plantas foram descobertas e propagadas de geração a geração resultando na grande disseminação do uso das mesmas (SANTOS, LOPES, 2015; OLIVEIRA et. al., 2017). Com base nisso, a fitoterapia é o método que baseia a cura ou prevenção de doenças a partir do uso do princípio ativo extraído de plantas medicinais em associação com os cuidados necessários (OLIVEIRA et. al., 2017).

As oportunidades para a identificação de produtos com possível utilização farmacêutica aumentam com a diversidade das espécies. As plantas constituem um verdadeiro tesouro verde porque carregam os denominados princípios ativos, preparados pela engenharia química da natureza em milhões de anos de eventos. O controle e o conhecimento desse tesouro são hoje motivo de grande importância tanto para os curandeiros quanto para os grandes laboratórios farmacêuticos (SANTOS, LOPES, 2015).

Atualmente há um crescimento na busca e na intensificação do uso de plantas pela população, com fins medicinais. Em consequência disso, um crescimento também da fitoterapia (SANTOS, LOPES, 2015). Ela tem se tornado um método de tratamento alternativo comum para muitas doenças que além de mais econômico é também um método com menos efeitos colaterais do que os fármacos (MALEKI-SAGHOONI et. al., 2018; DELARAM, 2014).

Os fitoterápicos têm sido relatados como método eficaz no tratamento da síndrome da tensão pré-

menstrual (DELARAM, 2014). Apesar dos muitos tratamentos farmacológicos, muitas mulheres preferem abordagens não farmacêuticas incluindo mudanças na dieta, exercícios, terapia cognitiva comportamental e a medicina alternativa (JANG, KIM, CHOI, 2014). A tensão pré-menstrual (TPM) é um dos problemas mais comuns entre as mulheres em idade reprodutiva e é considerada um transtorno biológico psico-endócrino (DELARAM, 2014). A TPM refere-se a um conjunto de sintomas psicológicos e físicos (MALEKI-SAGHOONI et. al., 2018) que comprometem a vida social, profissional e familiar das mulheres acometidas por ela (SANTOS, LOPES, 2015).

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma investigação sistemática dos fitoterápicos que fazem parte do arsenal terapêutico utilizado para o tratamento da tensão pré-menstrual.

Material e método

Esta pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica de artigos publicados no período de 2013 a 2018, disponíveis nas bases de dados Pubmed, Periodicos Capes, Google acadêmico utilizando-se os termos em inglês para busca de palavras chaves: "Phytotherapy", "phytotherapy and premenstrual syndrome", "premenstrual syndrome", "*Agnus castus* and premenstrual syndrome", "*Agnus castus*", "primrose oil", "primrose oil and premenstrual syndrome", "*Oenothera biennis* L.", "*Curcuma longa*", "*Curcuma longa* and premenstrual syndrome", "Curcumin.

Discussão

Síndrome da Tensão Pré-Menstrual

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM), também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM) é um transtorno biológico psico-endócrino (DELARAM, 2014) que atinge muitas mulheres, tornando-se um incômodo para a maioria delas em sua fase reprodutiva. A etiologia desse transtorno é multifatorial. Causas precisas e a influência da hereditariedade ainda são desconhecidas e ainda não suficientemente exploradas. Algumas pesquisas sobre as causas da TPM mostram complexos mecanismos envolvendo hormônios ovarianos, opióides endógenos, neurotransmissores, prostaglandinas, sistema nervoso autônomo, sistema endócrino, entre outros (SANTOS, LOPES, 2015).

Os sintomas da TPM, que podem ser psicológicos e físicos, surgem entre 10 a 14 dias antes da menstruação, desaparecendo no início do fluxo menstrual (SANTOS, LOPES, 2015). Até 25% das mulheres relatam sintomas de moderados a graves. Aproximadamente 5% relatam sintomas graves (JANG, KIM, CHOI, 2014). Os sintomas psicológicos incluem ansiedade, depressão, irritabilidade, nervosismo, choro, falta de concentração, agressão e tendências suicidas. Alguns dos sintomas físicos são dores de cabeça, inchaço abdominal, sensibilidade nos seios, dores musculares e articulações, fadiga e mudança de apetite (DELARAM, 2014).

Os tratamentos convencionais, como intervenções hormonais e antidepressivos sintéticos, não são as opções preferidas para várias mulheres. Sendo assim, as mulheres recorrem frequentemente a medicamentos complementares para estas e outras preocupações relacionadas com a saúde reprodutiva (VAN DIE, et. al., 2013). Tratamentos não farmacológicos incluem mudança nos hábitos alimentares, redução do consumo de sal e gordura animal, exercício, redução do estresse (DELARAM, 2014), além do tratamento alternativo que inclui a fitoterapia.

Muitas pesquisas têm sido realizadas para investigar os efeitos dos fitoterápicos para o tratamento da TPM (MALEKI-SAGHOONI et. al., 2018; SANTOS, LOPES, 2015; JANG, KIM, CHOI, 2014; DELARAM, 2014; SAKI et. al., 2014).

O uso de fitoterápicos na Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (TPM)

***Vitex agnus-castus* L.**

Vitex agnus-castus L. (*Lamiaceae*), é originalmente

nativa do Mediterrâneo, sendo popularmente conhecida como agno-casto, árvore-da-castidade, alecrim-de-angola, cordeiro-casto, flor-da-castidade. A parte utilizada são as folhas e os frutos, que se utiliza popularmente na forma de chá para o tratamento da TPM, menopausa e como anafrodisíaco (SANTOS, LOPES, 2015). Além disso, é empregado para uma variedade de outros distúrbios reprodutivos femininos (RAFIEIAN-KOPAEI, MOVAHEDI, 2017; VAN DIE, et. al., 2013), como para aliviar a menstruação, o controle do sangramento de miomas uterinos, síndrome do ovário policístico e mulheres com enxaqueca (VAN DIE, et. al., 2013).

A Associação de Profissionais da Saúde Reprodutiva recomenda *V. agnus-castus* L. para o tratamento da TPM (ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS, 2018). Seu extrato tem se mostrado eficaz, seguro e bem tolerado em mulheres com síndrome pré-menstrual (RAFIEIAN-KOPAEI, MOVAHEDI, 2017). Essa eficácia é fortemente apoiada por evidências de múltiplos ensaios clínicos (HESKES et. al., 2018). Seus princípios ativos são óleos essenciais, flavonoides e glicosídeos iridoides (SANTOS, LOPES, 2015). As propriedades farmacológicas de *V. agnus-castus* L. são atribuídas à presença de ligantes de dopamina, opióides e receptores de estrogênio que estão envolvidos na modulação dos níveis hormonais que afetam a TPM (HESKES et. al., 2018).

O efeito benéfico dos extratos de *V. agnus-castus* L. no tratamento de sintomas da TPM causou um crescente interesse na determinação de seus possíveis mecanismos de ação nos sintomas da TPM (KHALIL-ZADEH et. al., 2015), porém esses mecanismos ainda não são bem elucidados (VERKAIK et. al., 2017).

Recentemente, Webster et. al., (2011) relataram que os efeitos terapêuticos de diferentes frações do extrato de *V. agnus-castus* L. são mediados através da ativação de receptores opióides. Outros estudos in vitro mostram a ligação de extratos *V. agnus-castus* L. ao receptor de dopamina-2, resultando em inibição da prolactina, ao receptor opióide humano e uma afinidade de ligação seletiva para o receptor de β -estrogênio (VERKAIK et. al., 2017). Em um estudo na Alemanha, foram investigados os casos de TPM em que o extrato vegetal de *V. agnus-castus* L. foi utilizado como método complementar. Outro estudo avaliou a eficácia *V. agnus-castus* L. na TPM. Os resultados mostraram que a planta é muito benéfica no tratamento de TPM moderada a grave (RAFIEIAN-KO-

PAEI, MOVAHEDI, 2017).

Hoje, o *V. agnus-castus* L. está disponível em uma variedade de formas farmacêuticas, incluindo tinturas, extratos líquidos, comprimidos e preparações homeopáticas, e é comumente usado em todo o mundo (VAN DIE, et. al., 2013).



Flores de *Vitex agnus-castus* L., popularmente conhecida como agno-casto, árvore-da-castidade, alecrim-de-angola, cordeiro-casto, flor-da-castidade. Fonte: Página do Safari Garden¹.

¹(Disponível em: <<https://www.safarigarden.com.br/muda-de-vitex-agnus-castus>> Acesso em: dez. 2018).

***Oenothera biennis* L. (Óleo de primula)**

A primula (*Oenothera biennis* L.) é uma planta pertencente à família *Onagraceae* e o seu óleo é obtido a partir das sementes (TIMOSZUK, BIELAWSKA, SKRZYDLEWSKA, 2018).

A planta é nativa da América do Norte e foi introduzida na Europa como planta ornamental (SANTOS, LOPES, 2015).

As sementes contêm dois ácidos graxos essenciais: ácido linoleico (LA) e ácido gama-linoleico (GLA). O ácido gama-linoleico (GLA) é um dos ácidos graxos raros que são encontrados em algumas espécies de plantas. A primula é considerada a principal fonte de GLA (SAKI et. al., 2014). O ácido linoleico e o ácido gama-linoleico contribuem para o bom funcionamento de muitos tecidos do corpo humano, pois são precursores de compostos que levam à geração de eicosanóides anti-inflamatórios como, por exemplo, as prostaglandinas E1 (TIMOSZUK, BIELAWSKA,

SKRZYDLEWSKA, 2018).

Existem evidências que comprovam a eficiência do óleo de primula na tensão pré-menstrual (TPM) (SAKI et. al., 2014), pois se presume que a ingestão de GLA contido no óleo de primula cause uma resposta anti-inflamatória, sendo uma consequência do aumento da síntese da prostaglandina E1 (SAKI et. al., 2014; CHUNG et. al., 2018). As prostaglandinas de série E1 exercem efeito regulador dos hormônios sexuais femininos, estrógenos, progesterona e prolactina (SANTOS, LOPES, 2015).

Os principais sintomas da TPM como irritabilidade, dores de cabeça, inchaço de seios, dores e inchaços abdominais, edema e ganho de peso estão relacionados a alterações no metabolismo de prostaglandinas. Portanto, a ingestão de alimentos ricos em GLA, como o óleo de primula, auxilia na regulação do metabolismo das prostaglandinas, atenuando os sintomas da tensão pré-menstrual (SANTOS, LOPES, 2015).

O óleo das sementes de primula é utilizado em mais de 30 países como um suplemento nutricional, contribuindo para uma boa qualidade de vida (SANTOS, LOPES, 2015).



Flores de *Oenothera biennis* L., popularmente conhecida como primula. Fonte: Biolib.cz.²

²(Disponível em: <<https://www.biolib.cz/en/image/id74692/>> Acesso em: dez. 2018).

***Curcuma longa* L. (Cúrcuma)**

A *Curcuma longa* L. é uma planta nativa da Ásia, pertencente à família *Zingiberaceae* e com o nome comum de açafrão (MOGHADAMTOUSI et. al., 2014). A curcumina é o extrato e composto ativo derivado do rizoma da cúrcuma que apresenta cor amarela e é

usada na forma de pó como agente de coloração e sabor na indústria alimentícia e na fitoterapia em países asiáticos há milhares de anos para tratar vômitos, dor de cabeça, diarreia, etc (KHALAJI et. al., 2018; LIU et. al., 2018).

Recentemente, estudos farmacológicos revelaram que a curcumina tem fortes atividades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Evidências crescentes mostram que a curcumina é um produto muito seguro para o ser humano (LIU et. al., 2018).

É usado extensivamente como um remédio caseiro para várias doenças, incluindo distúrbios menstruais (GANGOLLI et. al., 2015). Um estudo revelou que a curcumina aumenta os níveis de prolactina em mulheres com tensão pré-menstrual (KHALAJI et. al., 2018). Além disso, atua como um antiespasmódico reduzindo as cólicas menstruais, também ajuda a regular as atividades do sistema reprodutor feminino, ajuda a equilibrar os níveis hormonais e a purificar o útero através da remoção do sangue residual na forma de menstruação, tratando assim os períodos irregulares (GANGOLLI et. al., 2015).



Rizoma *Curcuma longa* L., popularmente conhecida como cúrcuma, açafrão. Fonte: Pharmacognosy.³

³(Disponível em: <<http://www.epharmacognosy.com/2012/04/curcuma-root-yujin-curcuma-longa-l.html>> Acesso em: dez. 2018).

Conclusão

A TPM é uma síndrome comum em mulheres na fase reprodutiva com sintomas psicológicos e físicos que podem interferir na vida profissional, social e familiar. Esses sintomas podem ser amenizados com tratamentos, não somente com os medicamentos

sintéticos e isolados, mas também com tratamentos alternativos. Os tratamentos alternativos têm sido os preferidos e mais procurados entre as mulheres que sofrem desses sintomas. Diante disso, este estudo reforça a importância dos fitoterápicos na abordagem farmacológica desta síndrome.

Os sintomas e a intensidade podem variar muito de mulher pra mulher e por isso não existe um tratamento específico para a TPM. Assim, os fitoterápicos assumem relevância com um crescimento em escala mundial do uso de diferentes extratos vegetais.

Os medicamentos fitoterápicos utilizados na TPM apresentam segurança e eficácia no alívio da menstruação, dores de cabeça, melhora dos sintomas da irritabilidade, alívio das dores provocadas por cólicas e inchaços. No entanto, fitoterápicos não devem ser utilizados abusivamente e sem orientação de um profissional da saúde.

Referências

Association of Reproductive Health Professionals. A quick reference guide for clinicians. Managing premenstrual symptoms. [acesso em 2018 dez 7]. Disponível em: <https://www.arhp.org/31-publications-and-resources/quick-reference-guide-for-clinicians/managing-premenstrual-symptoms>

CHUNG B.Y, Parque SY, Jung MJ, Kim HO, Parque CW. Effect of Evening Primrose Oil on Korean Patients With Mild Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol.* 2018 Ago; 30(4): 409-416.

DELARAM, M. Treatment of Moderate to Severe of Premenstrual Syndrome with Echinophora platyloba. *ZJRMS.* 2014; 16(3): 50-54.

GANGOLLI, D.; Rane R.; Chotalia C.; Kundalwal S.; Salkar K.; Suthar, A. Qualitative & quantitative phytochemical assessment of #PPL/2013 capsules – A poly-herbal formulation for gynecological disorders. *The Pharma Innovation Journal.* 2015; 4(2): 77-82.

HESKES, A.M.; Sundram, T.C.M.; Boughton, B.A.; Jensen, N.B.; Hansen, N.; Crocoll, C.; Biosynthesis of bioactive diterpenoids in the medicinal plant *Vitex agnus-castus*. *Plant J.* 2018 Mar; 93(5): 943–958.

JANG, S.H.; Kim, D.; Choi, M.S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/pré-menstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2014 Jan 10; 14(11).

KHALAJI, N.; Namyari, M.; Rasmi, Y.; Pourjabali, M.; Chodari, L. Protective effect of curcumin on fertility of rats after exposure to compact fluorescent lamps: An experimental study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018 Jul; 16(7): 447-454.

KHALILZADEH, E.; Vafaei, Saiah L.; Hasannejad, H.; Ghaderi, A.; Ghaderi, S.; Hamidian L. Antinociceptive effects, acute toxicity, and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J. Phytomed.* 2015 May/Jun; 5(3): 218-230.

LIU, Z.; Huang, P.; Siukan, L.; Tian, H.; Leung, W.; Xu, C. Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Front. Pharmacol.* 2018 Nov 27; 9: 1374.

MALEKI, S. N.; Karimi, F.Z.; Behboodi Moghadam Z.; Mirzaii Najmabadi K. The Effectiveness and Safety of Iranian Herbal Medicines for Treatment of Premenstrual Syndrome: A Systematic Review. *Avicenna J. Phytomed.* 2018 Mar/Abr; 8(2): 96-113.

MOGHADAMTOUSI, S.Z.; Kadir, H.A.; Hassandarvish, P.; Tadjique, H.; Abubakar, S.; Zandi K. A. Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *Biomed Res. Int.* 2014 Abr 29; 2014.

OLIVEIRA, A.F.P.; Costa, I.C.P.; Andrade, C.G., Santos KFO, Anízio BKF, Brito FM. *Phytotherapy* ; Primary care: Study with nurse professionals. *Rev. Fund. Care Online.* 2017 Abr/Jun; 9(2): 480-487.

RAFIEIAN, Kopaei M.; Movahedi, M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of *Vitex Agnus Castus*. *Electronic Physician.* 2017 Jan 25; 9(1): 3685-3689.

SAKI, M.; Akbari, S.; Saki, M.; Tarrahi, M.J.; Gholami, M.; Pirdadeh, S. The effect of primrose oil on the premenstrual syndrome among the female students in Lorestan University of Medical Sciences: A triple blind study. *JNMS.* 2015; 2(1): 20-26.

SANTOS, T.D.; Lopes, G.C. Premenstrual syndrome (PMS): phytotherapy evidence based. *Rev. Uningá Review.* 2015 Nov 14; 24(3): 139-145.

TIMOSZUK, M.; Bielawska, K.; Skrzydlewska, E. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. *Antioxidants.* 2018 Ago 14; 7(8): 108.

Van Die M.D, Burger, H.G.; Teede, H.J.; Bone, K.M. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Med.* 2013 Mai; 79(7): 562–575.

VERKAİK, S.; Kampermam, A.M.; Van Westrhe-

nen R.; Schulte, P.F.J. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. of Obstet. and Gynecol.* 2017; 217(2): 150-166.

WEBSTER, D.E.; He Y.; Chen, S.; Pauli, G.; Farnsworth, N.R.; Wang, Z.J. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem pharmacol.* 2011 Jan 1; 81(1): 170-177.

Artigo de revisão

ESTRESSE | ANSIEDADE | AROMATERAPIA: PELO OLHAR DA OSMOLOGIA, CIÊNCIA DO OLFATO E DO ODOR

Autores: Fernando do Amaral¹, Carlos Jorge Rocha Oliveira^{2,A}

¹Fernando do Amaral – Osmólogo; Especialista em plantas Aromáticas e Óleos Essenciais; Professor de pós-graduação em Cosmetologia; Fundador e CEO da Empresa WNF - World's Natural Fragrances. Presidente i.o.o.e – instituto de osmologia e óleos essenciais, São Paulo – Brasil - fernando@wnf.com.br

²Carlos Jorge Rocha Oliveira – Doutor em Biologia Molecular – São Paulo – Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:
estresse; ansiedade;
aromaterapia.

Resumo

Nesta breve revisão, buscamos estabelecer o estado da arte sobre o tema com a definição de estresse / ansiedade como resposta do organismo ao meio através de agentes estressores. Analisamos a realidade das doenças no mundo e no Brasil tendo como percepção a realidade do dia a dia das pessoas. Buscamos dar entendimento ao estresse como modulador da resposta do indivíduo na forma de comprometimento da cognição, emoção e comportamento. Fizemos propostas de ações técnicas práticas inovadoras dentro das especialidades com envolvimento dos óleos essenciais / aromaterapia e analisamos os dados da pesquisa científica sobre óleos essenciais / aromaterapia que buscam qualificar seu uso em quantidade e tempo dependente para sua eficácia. Os procedimentos utilizados no presente trabalho foram: 1. Pesquisa bibliográfica sobre o tema nas principais bases de dados – Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed). 2. Reflexão crítica sobre o material obtido e 3. Elaboração de sínteses a respeito do tema.

Article ID

Keywords:
stress; anxiety;
aromatherapy.

Abstract

In this brief review, we seek to establish the state of the art on the subject with the definition of stress / anxiety as a response of the organism to the environment through stressors. We analyze the reality of diseases in the world and in Brazil, taking as a perception the reality of people's daily lives. We seek to give understanding to stress as a modulator of the individual's res-

[^]Autor correspondente:

Carlos Jorge Rocha Oliveira: e-mail: porfcj52@gmail.com - <https://orcid.org/0000-0003-2577-8751>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i2.57> - Artigo recebido em: 15 de abril de 2019 ; aceito em 05 de maio de 2019 ; publicado em 29 de maio de 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 2, N.2, maio 2019. Disponível online a partir de 29 de maio de 2019, ISSN 2595-0584. www.bjns.com.br - Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ponse in the form of impairment of cognition, emotion and behavior. We made proposals for innovative technical actions in the essential oils / aromatherapy specialties and analyzed the data from the essential oils / aromatherapy scientific research that seek to qualify their use in quantity and time dependent for their effectiveness. The procedures used in the present study were: 1. Bibliographic research on the theme in the main databases - Virtual Health Library (VHL); Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed). 2. Critical reflection on the material obtained and 3. Elaboration of syntheses on the subject.

I. Breve revisão

A reação do **estresse / ansiedade** é compreendida como a resposta dos organismos a qualquer ameaça à sua integridade, é uma das mais conservadas filogeneticamente, e visa garantir a sobrevivência e a adaptação às variações do meio ambiente. No entanto, sob determinadas condições, esta reação pode disparar mecanismos que resultam no surgimento de doenças para as quais o sujeito tenha predisposição genética. A prevalência das doenças relacionadas ao **estresse / ansiedade** está aumentando no mundo ocidental, de modo que estas representam considerável consumo de recursos em saúde e uma das principais causas de incapacidades em indivíduos em fase produtiva.

Cabe aqui um breve comentário sobre a atual realidade:

Nos dias de hoje, no Brasil, a cada ano acrescentam-se aproximadamente 200 mil pessoas maiores de 60 anos à população brasileira, gerando uma demanda importante para o sistema de saúde (MS, 2010). Somando-se a isso, o cenário epidemiológico brasileiro mostra uma transição: as doenças infecciosas que respondiam por 46% das mortes em 1930, em 2003 foram responsáveis por 5% da mortalidade, dando lugar às doenças cardiovasculares, aos cânceres e aos acidentes e à violência.

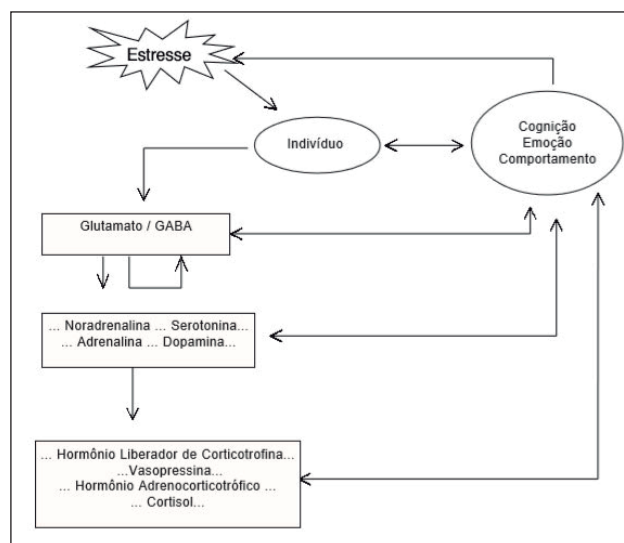
À frente do grupo das dez principais causas da carga de doença no Brasil já estavam, em 2005, **estresse / ansiedade** como base para o diabetes, a hipertensão, o sobre peso, a doença isquêmica do coração e a doença cerebrovascular. Segundo a Organização Mundial de Saúde, até o ano de 2020, as condições crônicas serão responsáveis por 60% da carga global de doença nos países em desenvolvimento (OMS, 2002).

Este cenário preocupante impõe a necessidade de

medidas inovadoras, que mudem a lógica atual na formação de profissionais da área da saúde voltada ao atendimento diferenciado a todos nas diferentes especialidades quer seja para o tratamento convencional ou através das terapias complementares associadas aos **óleos essenciais / aromaterapia**.

Voltando ao estresse / ansiedade:

A resposta ao estressor compreende aspectos cognitivos, comportamentais e fisiológicos, visando a propiciar uma melhor percepção da situação e de suas demandas, assim como um processamento mais rápido da informação disponível, possibilitando uma busca de soluções, selecionando condutas adequadas e preparando o organismo para agir de maneira rápida e vigorosa. A sobreposição destes três níveis (fisiológico, cognitivo e comportamental) é eficaz até certo limite, o qual uma vez ultrapassado, poderá desencadear um efeito desorganizador [1]. **Fluxograma 1.**



Fluxograma 1. Ação do estresse em indivíduos com resposta específicas junto a cognição, emoção e comportamento.

Assim, diferentes situações estressoras ocorrem ao longo dos anos, e as respostas a elas variam entre os indivíduos na sua forma de apresentação, podendo ocorrer manifestações psicopatológicas diversas como sintomas inespecíficos de **depressão / estresse / ansiedade** [2]. A **depressão** é uma doença psiquiátrica, crônica e recorrente, que produz uma alteração do humor caracterizada por uma tristeza profunda, sem fim, associada a sentimentos de dor, amargura, desencanto, desesperança, baixa autoestima e culpa, assim como a distúrbios do sono e do apetite, normalmente associada à produção hormonal. Já a **ansiedade** é o estresse crônico em sua alta intensidade. Diferentes e diversas mudanças ocorrem em nosso organismo, nem todas boas ou ruins, sendo que estas últimas podem causar alterações fisiológicas associadas às reações ao estresse. Assim, as mudanças são processadas por um centro nervoso no cérebro, o hipotálamo, alterando o funcionamento de todas as partes do corpo. Por sua vez, o sistema nervoso autonômico e a glândula pituitária são ativados e, assim, ativam as glândulas suprarrenais que produzem adrenalina e corticoides. Desse modo, quando nosso corpo passa por uma situação assustadora ou estressante, ocorre toda uma reação em nosso organismo para nos preparar para lutar ou fugir [3]. A adrenalina é liberada e nos fornece energia extra, e o sangue se concentra nos músculos (onde poderá ser necessário) e longe da pele, para, caso nos machuquemos, não haja tanto sangramento [4]. Quando o **estresse / ansiedade** são tratados especificamente pela psiquiatria pode-se constituir em transtornos específicos. No entanto, neste artigo a ansiedade é abordada enquanto um sintoma secundário que pode atravessar todas as especialidades da área da saúde na atualidade. Aqui se constitui uma argumentação onde, no dia a dia, a maioria dos indivíduos encontram dificuldades no acesso a cuidados médicos e conseqüente terapias medicamentosas. Buscamos com isso a especialização em práticas efetivas dentro da **osmologia / aromaterapia** como uma das medidas inovadoras para o enfrentamento e superação dessas necessidades.

Como agir:

A **Osmologia**, utiliza a via olfativa para acessar ao sistema límbico, o olfato é fundamentalmente um sentido químico, necessita da substância química para exercer sua função, desta forma a substância

aromática e sua química podem exercer funções no sistema límbico cerebral o qual é responsável pela fome, medo, excitação sexual, prazer, sono e memórias. O conhecimento sobre as substâncias aromáticas oferecido pela Osmologia nos leva a um componente especialmente rico para essa função: o óleo essencial.

Os óleos essenciais atualmente foram regulamentados para a prática de medicina integrativa onde, uma das abordagens, dentro das Práticas Alternativas e Complementares em Saúde (PACS), que tem ganhado espaço mundialmente é a **aromaterapia (Osmologia)**. De maneira sucinta em caráter de definição inicial considera-se como uma prática terapêutica que discute e utiliza a ação psicológica, fisiológica e farmacológica de óleos essenciais aplicados por meio da olfação, inalação ou aplicação dérmica; com o intuito de prevenção, cura e diminuição de sintomas [5,6,9].

A ação da **aromaterapia** sobre a diminuição da **ansiedade** está ancorada, mas não é totalmente elucidada, na integração dos conhecimentos da neuroanatomia, neurofisiologia, e da anatomia e fisiologia dos órgãos sensoriais, especialmente do olfato e do tato. A amígdala possui conexões neuronais tanto com o neocórtex quanto com estruturas límbicas profundas, dessa forma, é responsável pelo matiz afetivo, emocional e motivacional das situações potencialmente perigosas que expõe o ser humano às experiências ansiogênicas. Por sua vez, o sistema olfatório recebe os estímulos dos óleos essenciais ocupando sítios olfativos específicos no epitélio respiratório e desencadeia inúmeras reações químicas, que geram impulsos nervosos que se destinam às áreas corticais e subcorticais do Sistema Nervoso Central (SNC) [7,8,9].

Em sendo assim, é certo que a aromaterapia representa uma importante ferramenta terapêutica em potencial nas mãos dos profissionais de saúde, podendo pluralizar suas práticas e qualificar o cuidado com o resgate do humano, do empoderamento e da autonomia do cliente em relação à sua saúde [9,10,11].

Entendendo melhor a aromaterapia / olfato:

O sentido do olfato é o responsável pela transdução das moléculas químicas, presentes no meio externo, em informação percebida como odor. A percepção de odores é importante tanto como um mecanismo de alerta sobre substâncias ou lugares nocivos quanto na identificação de alimentos. A percepção das diferentes substâncias químicas é feita por receptores presentes

nas células receptoras olfativas do epitélio olfativo, localizado no alto da cavidade nasal. Os axônios destas células projetam-se para os bulbos olfatórios em porções especializadas, denominadas glomérulos olfatórios. As aferências olfativas chegam a diversas estruturas encefálicas, tais como o córtex olfativo e estruturas vizinhas no lobo temporal. Ao contrário dos demais sistemas sensoriais, a informação sensorial atinge o córtex de modo direto sem passar antes pelo tálamo. Contudo, a percepção consciente do odor parece ser mediada por uma via iniciada no tubérculo olfatório que, ao passar pelo núcleo frontal do tálamo, se projeta para o córtex orbito frontal [*]. **Figura 1.**

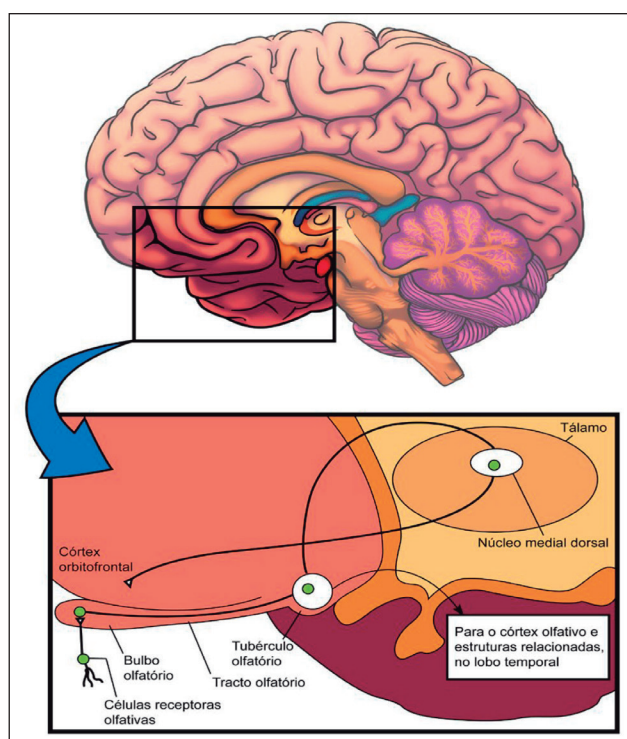


Figura 1: Início da percepção consciente do odor. Axônios do trato olfatório ramificam e entram em muitas regiões do prósencefalo, incluindo o córtex olfativo. O neocórtex é atingido apenas por uma via que faz a sinapse no núcleo medial dorsal do tálamo. Fonte:

https://midia.atp.usp.br/impressos/rededor/Ensino-Biologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana02_parte2.pdf - acesso em 26/04/2019.

Existem mais de trezentos genes que codificam proteínas receptoras olfativas em humanos, capazes de responder a diferentes estímulos odoríferos, mas com preferências diferentes. Cada célula receptora expressa apenas uma proteína receptora, e células semelhantes projetam-se para um mesmo glomérulo

olfativo, de modo que existe uma separação espacial, no bulbo olfatório, dos tipos de estímulos odoríferos. Assim como na gustação, a percepção de diferentes sabores se dá pela interpretação, no córtex, da ativação diferencial específica das várias populações de células receptoras [*].

Óleos essenciais / aromaterapia

Óleos essenciais (OE) são voláteis, naturais, compostos complexos caracterizados por um forte odor e são formados por plantas aromáticas como metabólitos secundários. Podem ser extraídos a partir de flores, frutos, sementes, folhas, raízes e outras partes das plantas, e geralmente são obtidos por meio de vapor ou hidro destilação. Conhecidos por suas propriedades bactericidas, viricidas, fungicidas, medicinais e sua fragrância, são usados na preservação de alimentos e como remédios antimicrobianos, analgésicos, sedativos, anti-inflamatórios, espasmolíticos e anestésicos locais. Alguns OE apresentam propriedades medicinais específicas para tratar uma ou outra disfunção de órgão ou distúrbio sistêmico [12,13,14].

A tabela 1 relaciona os óleos essenciais mais utilizados e seus benefícios junto ao **estresse / ansiedade**.

Pesquisa Científica:

A representatividade dos óleos essenciais vinculados à pesquisa científica pode ser descrita através de várias literaturas de encontradas em publicações de revistas qualificadas. Nesta breve revisão vou destacar o óleo essencial de Lavanda (*Lavandula officinalis*), Gerânio (*Pellargonium graveolens*) e Ylang-Ylang (*Cananga odorata*).

1. Óleo de **Lavanda** (*Lavandula officinalis*) e óleo de **Gerânio** (*Pellargonium graveolens*) possuem alto teor de substâncias pertencentes, quimicamente, ao grupo funcional Éster (Lavanda – Acetato de linalila e o Gerânio – Acetato de geranila), o que lhes confere ação tranquilizante, equilibrante e calmante [16]. A bibliografia ainda refere que o OE de Lavanda é indicado para tratar estresse, melancolia, depressão, debilidade, raiva, medo, ciúme, culpa, apatia, mudança de humor, confusão, timidez, divagação. Já o óleo essencial de Gerânio, é indicado para tratar ansiedade, agitação, debilidade, fadiga nervosa e mental, raiva, medo, desequilíbrio nervoso, mudança de humor causada por alteração hormonal [17].

Tabela 1.

Óleos essenciais	Efeito no organismo
Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>)	Relaxante e antidepressivo.
Esclareia (<i>Sálvia sclarea</i>)	Relaxante, antidepressivo e sedativo.
Gerânio (<i>Pellargonium graveolens</i>)	Sedativo e relaxante.
Ylang-Ylang (<i>Cananga odorata</i>)	Além de diminuir a tensão, melhorar o humor e estimular os sentidos, é hipnótico e relaxante.
Jasmim (<i>Jasminun officinalis</i>)	Estimulante e relaxante.
Lavanda (<i>Lavandula officinalis</i>)	Reduz a tensão, o cansaço e a depressão, além de acalmar e revigorar o ânimo.
Milfólio (<i>Achillea ligusticun</i>)	Ansiolítico, sedativo e relaxante.
Rosa (<i>Rosa damacena</i>)	Reduz a tensão, a depressão e age contra dores de cabeça.
Sândalo (<i>Santalum album</i>)	Além de reduzir a insônia, é relaxante muscular e tem ação sedativa.
Tomilho (<i>Thymus officinales</i>)	Reduz tensão, fadiga, ansiedade e age contra dores de cabeça.

Fonte: Adaptado de Santos, 2005, [15]

Em estudo de campo, experimental, com abordagem quantitativa, realizado por Juliana et.al, 2011, [18], os autores demonstram que:

“O uso do OE de **lavanda** em seus estudos com alunos de graduação de um curso de enfermagem, verificou-se que o OE de Lavanda diminuiu o estado de ansiedade ao final de 60 dias de uso, porém de forma não significativa estatisticamente. Entretanto, é importante ressaltar que o estudo foi desenvolvido sobre em uma amostra na qual predominava uma ansiedade de intensidade moderada. Com base nos resultados já descritos, conclui-se que, em relação ao segundo objetivo, houve uma maior eficácia do OE de Lavanda, visto que o grupo o que fez uso do óleo essencial de **Gerânio** terminou o estudo com um aumento, embora não significativo, da média do escore obtido através instrumento de avaliação. Contudo, ainda não se pode afirmar que este é um resultado definitivo, já que as diferenças das médias não foram expressivas estatisticamente [18]”.

2. Já o uso do óleo essencial de **Ylang ylang** por meio de aplicação cutânea ou inalatória foi utilizado para verificar se o mesmo altera a percepção da an-

siedade e da autoestima e os parâmetros fisiológicos como pressão arterial e temperatura em profissionais da área de enfermagem, [19].

“Verificou-se que o óleo essencial de *Ylang ylang* alterou significativamente apenas a percepção da autoestima para os três grupos estudados e que os parâmetros fisiológicos mensurados por meio da pressão arterial média e temperatura não sofreram mudanças significativas” [19].

A **tabela 2** em estudo demonstra que a pesquisa científica sobre o tema é vasta e, ressalta-se que a aromaterapia apresenta inúmeras variáveis ainda não conhecidas que abrangem não somente a forma de aplicação, mas também a frequência e duração do tratamento, [20].

Em resumo:

Nesta breve revisão, buscamos estabelecer o estado da arte sobre o tema com a definição de estresse / ansiedade como resposta do organismo ao meio através de agentes estressores. Analisamos a realidade das doenças no mundo e no Brasil tendo como percepção

Tabela 2. Estudos com delineamento experimental e quase-experimental – Síntese [20].

Autores	Local do Estudo/ Especialidade	Objetivo	Método	Resultado	Conclusão
Nadao et al, 2012.[21]	EUA Oncologia Pediátrica	Determinar os efeitos da administração respiratória do OE de bergamota sobre a ansiedade de pacientes com câncer em infusão de células-tronco e pais.	Ensaio clínico controlado	Os resultados entre o grupo intervenção e controle não demonstraram significância estatística.	A aromaterapia aplicada como pulverização, utilizando OE de bergamota, não apresentou benefícios para a pacientes com câncer e seus familiares.
O'Flaherty et al, 2012. [22]	África do Sul Unidade de Terapia de Queimados	Investigar os efeitos da massagem com aromaterapia em pacientes pediátricos queimados.	Ensaio clínico não controlado	Houve a diminuição das frequências cardíaca e respiratória, mensuradas antes e após a intervenção com nível de significância estatística considerável. Associado a estes resultados estão os benefícios como melhora no padrão de sono, acalmar-se, solicitação para a manutenção da intervenção e sinais não verbais de alívio da dor.	A massagem com aromaterapia demonstrou benefícios para pacientes pediátricos com queimadura, baseada em parâmetros fisiológicos e psicológicos. Além disso, considera-se uma prática terapêutica barata e de fácil aplicabilidade.
Serfaty; Wilkinson; Freeman; Mannix; King, 2012. [23]	Reino Unido Oncologia	Testar a viabilidade do recrutamento em um estudo clínico randomizado relacionando massagem com aromaterapia e terapia cognitivo-comportamental para pacientes com câncer.	Ensaio clínico controlado	Responde ao objetivo ao concluir que há possibilidade de recrutamento de pacientes com câncer para estudos clínicos randomizados, mesmo sendo baixa a viabilidade do estudo em questão (8%). O estudo não contemplou a análise estatística na efetividade da massagem com aromaterapia e da terapia cognitiva comportamental.	O estudo fundamenta o recrutamento e a importância de estudos clínicos randomizados para pacientes com câncer. Aponta para efeitos benéficos da massagem com aromaterapia em curto prazo e para longo prazo, a terapia cognitivo comportamental. Descreve viés do relacionamento com o terapeuta nas terapias complementares.
Fukui; Toyoshima; Komaki, 2011. [24]	Japão Ginecologia/ Saúde da Mulher	Examinar a exposição em curto prazo ao OE de açafraão sobre sintomas da Tensão Pré-Menstrual (TPM).	Ensaio clínico não controlado	As análises das concentrações salivares de cortisol e testosterona apresentaram resultados positivos com significância estatística. À análise psicológica, foi aplicado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), com diminuição estatisticamente significativa dos níveis de ansiedade após a intervenção.	A aplicação em curto prazo de OE de açafraão para mulheres com sintomas de TPM demonstrou benefícios positivos imediatos, incluindo alterações nas concentrações hormonais.

Gnatta; ornellas; Silva, 2011. [25].	Brasil População em geral	Verificar como o uso de OE de Gerânio e Lavanda alteram a percepção de ansiedade e comparar sua eficácia.	Ensaio clínico controlado	Reforça as literaturas consagradas em aromaterapia em relação à promoção de bem-estar e diminuição da ansiedade.	O estudo apontou melhora nos índices de ansiedade do grupo que utilizou o OE de Lavanda, no entanto, sem significância estatística.
Grunebaum; Murdock; Castanedo-Tardan; Baumann, 2011. [26].	Estados Unidos Dermatologia	Avaliar os efeitos do OE de Lavanda sobre a dor e níveis de ansiedade em injeções faciais eletivas de BOTOX® para correção de rugas glabellares.	Ensaio clínico controlado	Para a mensuração dos resultados foram aplicados a análise da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), IDATE para ansiedade e Escala Visual Analógica (EVA) para dor. Destes, apenas a FC demonstrou resultado estatisticamente significativo no grupo intervenção.	A aromaterapia, com o método de olfação, demonstrou aumentar a atividade parassimpática do SNC, contribuindo para a promoção de relaxamento.
Stringer; Donald, 2011. [27].	Reino Unido Oncologia Adulto	Avaliar os efeitos da introdução de uma nova tecnologia de auto-aplicação de aromaterapia para o tratamento de pacientes com quadro agudo de câncer.	Ensaio clínico não controlado	Não houve análise de significância estatística dos resultados. Das 160 pessoas que iniciaram o estudo, 125 participaram das avaliações, destas: 49 justificaram o uso devido à ansiedade, 45 devido às náuseas e 31 por dificuldade em iniciar o sono. 77% referiram melhoras com a aromaterapia, 15% não referiram melhora e 8% não utilizaram. A ansiedade foi o sintoma que levou 31% da amostra utilizar a tecnologia.	Para a população em tratamento de câncer em suas formas agudas, a aromaterapia representa uma prática terapêutica segura e importante não redução de sintomas provenientes do tratamento.
Braden; Reichow; Halm, 2011. [28]	Estados Unidos Cirurgia	Investigar os efeitos do OE de lavanda híbrida sobre a ansiedade em pacientes pré-cirúrgicos.	Ensaio clínico controlado	Foi utilizada uma escala visual analógica para a mensuração da diminuição da ansiedade relacionada ao ato operatório. O estudo demonstrou diminuição estatisticamente significativa da aplicação tópica do óleo essencial de lavanda híbrida.	A aplicação tópica da aromaterapia, utilizando óleo essencial de lavanda híbrida, foi efetiva para a redução da ansiedade relacionada a procedimentos operatórios.
Kritsidima; Newton; Asimakopoulou, 2010. [29].	Reino Unido Odontologia	Investigar os efeitos do OE de lavanda sobre a ansiedade de pacientes odontológicos.	Ensaio clínico controlado	Foram utilizadas duas escalas para mensurar os índices de ansiedade da população de estudo, sendo uma específica para ansiedade em pacientes odontológicos e outra para ansiedade em geral. A primeira (Modified Dental Anxiety Scale) não demonstrou resultado estatisticamente significativo, já para a segunda (IDATE), o resultado foi relevante estatisticamente.	A aromaterapia demonstrou ser efetiva para a redução da ansiedade relacionada ao dentista, considerando como instrumento de avaliação IDATE. Aponta para discussões sobre instrumentos de avaliação de ansiedade adequados.

Lyra; Nakai; Marques, 2010. [30].	Brasil População em geral	Verificar a eficácia de aromaterapia na diminuição de níveis de estresse e ansiedade de alunos de graduação de cursos na área da saúde.	Ensaio clínico controlado	Os resultados no grupo intervenção foram estatisticamente significativos para a diminuição nos índices de estresse (Lista de Sintomas de Estresse – LSE, e IDATE), no entanto, apenas no IDATE-Estado houve mudança na categoria. No grupo controle houve diminuição dos índices de LSE, no entanto, sem significância estatística.	A sinergia com OE de Lavanda, Laranja azeda, Ylang-Ylanga e Cedro foi eficaz na redução dos índices de estresse e ansiedade para estudantes da área da saúde.
Takeda et al, 2008. [31].	Japão População em geral	Investigar os efeitos psicológicos e fisiológicos da aromaterapia como tratamento corporal.	Ensaio clínico controlado	A diminuição da pontuação do IDATE e na escala de face foi encontrada na intervenção que utilizava óleos carreadores associados ou não a óleos essenciais. No entanto, demonstrou maior significância estatística na intervenção com óleo essencial. A escala visual analógica para sentimentos demonstrou aumento significativo para sentimentos positivos e diminuição para fadiga total, mental e física. A mensuração da concentração da secreção de cortisol e imunoglobulina A (IgA) salivares não demonstraram resultado significativamente estatístico.	A aromaterapia associada à massagem demonstrou resultados superiores nas análises subjetivas quando comparadas às objetivas, sem diferenças para homens ou mulheres.
Kutlu et al, 2008. [32]	Turquia População em geral	Determinar os efeitos da inaloterapia sobre o ambiente educacional, memória, atenção e concentração de estudantes.	Ensaio clínico controlado	A diminuição na pontuação do IDATE foi estatisticamente significativa entre grupo intervenção e controle.	A aromaterapia tem potencial de ser explorada para casos em que há dificuldade de aprendizagem.

Tabela 2. Fonte: Thiago da Silva Domingo & Eliana Mara Braga, com o título “*Aromaterapia e ansiedade: revisão integrativa da literatura*” e publicado no “Caderno de Naturologia Terapia Complementar – Vol. 2, Nº 2 – 2013.

a realidade do dia a dia das pessoas. Buscamos dar entendimento ao estresse como modulador da resposta do indivíduo na forma de comprometimento da cognição, emoção e comportamento. Fizemos propostas de ações técnicas práticas inovadoras dentro das especialidades com envolvimento dos óleos essenciais / aromaterapia e analisamos os dados da pesquisa científica sobre óleos essenciais / aromaterapia que buscam qualificar seu uso em quantidade e tempo dependente para sua eficácia.

Os procedimentos utilizados no presente trabalho

foram: 1. Pesquisa bibliográfica sobre o tema nas principais bases de dados – Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed). 2. Reflexão crítica sobre o material obtido e 3. Elaboração de sínteses a respeito do tema.

Em conclusão:

Concluimos que a efetividade do tema é plenamente suportável para as especialidades dentro das

áreas da saúde e que sua aplicabilidade e implementação passa pela necessidade da qualificação profissional de todos os envolvidos, sejam como bacharéis e ou especialistas, estabelecendo com isso as responsabilidades técnicas sobre o uso dos óleos essenciais junto à aromaterapia.

Referências bibliográficas

- LABRADOR, F.J, Crespo M. Evaluación del estrés. In: Fernández-Ballesteros R. Evaluación conductual hoy. Un enfoque para el cambio en psicología clínica y de la salud. Ediciones pirámide S.A – Madrid; 1994. p. 484-529.
- Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- SACCO, P. R. Aromaterapia no auxílio do combate ao estresse: bem-estar e qualidade de vida. Revista Científica da FHO|UNIARARAS v. 3, n. 1/2015.
- LIPP, M. N. Como enfrentar o stress. 5. ed. São Paulo: Ícone, 1998, 87 p.
- HOROWITZ, S. Aromatherapy: current and emerging applications. Altern Complemen Therapies. 2011 Feb; 17(1): 26-31.
- CORAZZA, S. Aromacologia: uma ciência de muitos cheiros. 3ª ed. São Paulo: Editora SENAC; 2002.
- LYRA, C.S. A aromaterapia científica na visão psiconeuroendócrinoimunologia: um panorama atual da aromaterapia clínica e científica no mundo e da psiconeuroendócrinoimunologia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
- GUYTON, A.C, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
- THIAGO da Silva Domingo; ELIANA Mara Braga. Aromaterapia e ansiedade: revisão integrativa da literatura. Cad. Naturol. Terap. Complem – Vol. 2, Nº 2 – 2013.
- ISCHKANIAN, P.C; Pelicioni, M.C.F. Desafios das práticas integrativas e complementares no SUS visando à promoção da saúde. Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum. 2012 Mai-Ago; 22(2): 233-8.
- GORN, S.B ,Navarro SA, Solano NS. El uso de las terapias alternativas e complementarias en población mexicana com transtornos depresivos y de ansiedad: resultados de una encuesta em la Ciudad de México. Salud Ment. 2009 Mar-Abr; 31(2):107-15.
- SILVA, J, Abebe, W., Sousa, S.M., Duarte, V.G., Machado, M.I.L., Matos, F.J.A., 2003. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. J. Ethnopharmacology. 89, 277–283.
- HAJHASHEMI, V., Ghannadi, A., Sharif, B., 2003. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of Lavandula angustifolia Mill. J. Ethnopharmacol. 89, 67–71.
- PERRY, N.S., Bollen, C., Perry, E.K., Ballard, C., 2003. Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. Pharmacol. Biochem. Behav. 75, 651–659.
- SANTOS, D. C., Baretta, I. P. Aromaterapia no Tratamento da Depressão. 2005, pg. 24.
- SILVA, A.R. Tudo sobre aromaterapia: como usá-la para melhorar sua saúde física, emocional e financeira. 2a ed. São Paulo: Roca; 2004.
- PRICE, S. Aromaterapia e as emoções: como usar óleos essenciais para equilibrar o corpo e a mente. 2a ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil; 2002.
- JULIANA Rizzo Gnatta; Eliane Vasconcellos Dornellas; Maria Júlia Paes da Silva. O uso da aromaterapia no alívio da ansiedade. Acta Paul Enferm 2011;24(2):257-63.
- JULIANA Rizzo Gnatta; Patrícia Petrone Piason; Cristiane de Lion Botero Couto Lopes; Noemi Marisa Brunet Rogenski; Maria Júlia Paes da Silva. Aromaterapia com *Ylang ylang* para ansiedade e autoestima: estudo piloto. Ver. Esc. Enferm. USP 2014; 48(3):492-9. DOI: 10.1590/S0080-623420140000300015
- THIAGO da Silva Domingo; ELIANA Mara Braga. Aromaterapia e ansiedade: revisão integrativa da literatura. Cad. Naturol. Terap. Complem – Vol. 2, Nº 2 – 2013.
- NDAO, D.H, Ladas EJ, Sands SA, Snyder KT, Garvin JH Jr, et al. Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: results of a placebo-controlled double-blind trial. Psycho Oncol. 2012 Mar; 21(3): 247-54.
- O'FLAHERTY, L.A, Van Dijk M, Albertyn R, Rode H. Aromatherapy massage seems to enhance in children with burns: an observational pilot study. Burns. 2012 Sept; 38(8): 840-5.
- SERFATY, M.; Wilkinson S; Freeman C; Manix K; King M. The ToT Study: helping with touch and talk (ToT): a pilot randomized controlled trial to examine the clinical effectiveness of aromatherapy

massage versus cognitive behavior therapy for emotional distress in patients in cancer/palliative care. *Psycho Oncol.* 2012 May; 21(5) 563-9.

24. FUKUI, H; Toyoshima K; Komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine.* 2011 Jun; 18(8-9): 726-30.

25. GNATTA, J.R; Dornellas E.V; Silva M.J.P. O uso da aromaterapia no alívio da ansiedade. *Acta Paul Enferm.* 2011 Set; 24(2): 257-63.

26. GRUNEBAUM, L.D; Murdock J; Casatano, Tardan M.P; Baumann, L.S. Effects of lavender olfactory input on cosmetic procedures. *J Cosmet Dermatol.* 2011 Jun; 10(2): 89-93.

27. STRINGER, J; Donald, G. Aromatics in cancer care: an innovation not to be sniffed at. *Complement Ther Clin Pract.* 2011 May; 17(2): 116-21.

28. BRADEN, R; Reichow S; Halm, M.A. The use essential oil lavender to reduce preoperative anxiety in surgical patients. *J. Perianesth Nurs.* 2009 Dec; 24(6): 348-55.

29. KRITSIDIMA, M; Newton, T. Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomized-controlled trial. *Communit Dent Oral Epidemiol.* 2010 Feb; 38(1): 83-7.

30. LYRA, C.S; Nakai, L.S; Marques, M.P. Eficácia da aromaterapia da redução de níveis de estresse e ansiedade em alunos de graduação da área da saúde: estudo preliminar. *Fisioterapia pesquisa.* 2010 Jan-Mar; 17(1): 13-17.

31. TAKEDA, H; Tsujita, J; Kaya, M; Takemura, M; Oku, Y. Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment. *J Altern Complement Med.* 2008 Jul-Aug; 14(6): 655-61

32. KUTLU, A; Yilmaz, E, Çaçan D. Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *Teach Learn Nurs.* 2008 Oct; 3(4): 125-30.

*Acesso on-line :

https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/Ensino-Biologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana02_parte2.pdf - Acesso em 26/04/2019.