
Aspectos farmacognósticos e a importância do óleo essencial da laranja como substância terapêutica na diminuição dos efeitos do estresse

Pharmacognostic aspects and importance of orange essential oil therapeutic substance in decreasing the effects of stress

Julia Padovine¹; Sandra Cristiane Rigatto¹; Erica Penteadó¹; Wânia de Oliveira Vianna¹

¹Curso de Farmácia da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil.

Resumo

Pertencente à família *Rutaceae*, o gênero *Citrus* tem os mais importantes frutos da colheita de árvores frutíferas mundial, sendo representado por inúmeras espécies de grande importância para a terapêutica moderna. A *Citrus sinensis*, alvo de estudos recentes perante seu potencial terapêutico sob o estresse, apresenta o isômero destrorotativo do Limoneno como substância ativa para a diminuição da sintomatologia do indivíduo a partir da redução de marcadores endoteliais inflamatórios envolvidos durante todo o ciclo vicioso causado pelo agente estressor. O estresse, capaz de atingir níveis cognitivos, comportamentais e fisiológicos, é também responsável pelo comportamento básico do indivíduo frente ao estímulo estressante. O presente artigo avalia os benefícios da laranja perante seu uso como ansiolítico, além de suas características farmacognósticas mais relevantes comparadas à utilização de produtos nacionais. A metodologia utilizada remete-se à análise bibliográfica de artigos acadêmicos na base de dados da SciELO, PubMed e Google Acadêmico, além da determinação do perfil cromatográfico dos óleos essenciais de limão, tangerina, laranja azeda e a substância ativa contida em cápsulas vendidas comercialmente, para subsequente análise e comparação dos compostos encontrados na prática e na literatura. Os resultados obtidos revelam a semelhança entre as amostras analisadas e o conteúdo das cápsulas, demonstrando qualidade em concentrações significativas para o desenvolvimento e melhoramento dos produtos do mercado nacional. Não obstante, a suma importância do barateamento de custos desses produtos a partir do aprofundamento clínico-científico no óleo das laranjas nacionais utilizadas, garante aumento na qualidade de vida da população-alvo do estudo além da diminuição da incidência da doença.

Descritores: Óleos voláteis; *Citrus sinensis*; Química; Ansiedade

Abstract

Pertaining to the *Rutaceae* family, the *Citrus* sort has the most important fruits of the harvest of fruitful world-wide trees, being represented for innumerable species of great importance for the modern therapy. The *Citrus sinensis*, target of recent studies towards its therapeutic potential under the stress, it presents the destrorotative isomer of the Limonene as an active substance for the reduction of the individual symptomatology from the reduction of involved inflammatory endothelial markers during all the vicious cycle caused by the stressor agent. The stress, capable to reach cognitives, behavioral and physiological levels, it is also responsible for the basic behavior of the individual front to the stressful stimulus. The present article evaluates the benefits of the orange before its use as an anxiolytic, in addition to its more excellent pharmacognostics characteristics compared with the use of national products. The methodology used sends the bibliographic academic article analysis in the database of the SciELO, PubMed and Academic Google, beyond the determination of the chromatographic profile of essential oils of lemon, tangerine, sour orange and the active substance contained in commercially capsules sales, for sequential analysis and comparison of the compounds founded in the practical one and literature. The outcome disclose to the similarity between the analyzed samples and the content of the capsules, demonstrating quality in significant concentrations for the development and improvement of the products of the national market. Nevertheless, the utmost importance of the costs reduction of these products from the clinical-scientific deepening in the national extract of the oranges used, guarantees increase in the life quality of the target population of the study beyond the incident reduction of the illness.

Descriptors: Volatile oils; *Citrus sinensis*; Chemistry; Anxiety

Introdução

Historicamente, a maioria das novas drogas provém de fontes naturais: metabólitos secundários e compostos derivados desses metabólitos,¹ oferecendo uma maior diversidade estrutural, por exemplo, se comparados aos produtos sintéticos. Além disso, são origem de agentes bioativos que continuarão a protagonizar e auxiliar a descoberta de novos fármacos na indústria.²

O chamado “produto natural” é uma substância produzida por um organismo encontrado na natureza que usualmente possui efeito e/ou atividade biológica para

posterior utilização no descobrimento ou incremento de novas fórmulas farmacêuticas.¹

O gênero *Citrus*, pertencente à família *Rutaceae*, é o mais importante fruto da colheita de árvores frutíferas no mundo tendo seu anual de produção próximo à 123 toneladas, no ano de 2010. Muitas de suas espécies são de grande importância, dentre elas *C. limon* (limão), *C. medica* (cidra), *C. aurantium* (laranja azeda), *C. paradisi* (toranja), *C. reticulata* (tangerina) e *C. sinensis* (laranja doce ou laranja sanguínea).²

Desde a época de 1800, muitas indústrias químicas, principalmente na Europa e posteriormente nos Estados

Unidos, começaram e ter extenso interesse produtivo na purificação do óleo extraído da laranja para fins lucrativos nas empresas alimentícias e de fragrância.³

A *Citrus sinensis* representa o maior número de cultivo e produção, totalizando aproximadamente 70% de todo o gênero *Citrus*. A laranja é nativa do continente asiático e, agora, difundida através do Pacífico para regiões mais quentes do mundo² estendendo-se também à Europa, a partir de grande popularidade na segunda metade do século XV.⁴

Suas árvores são caracteristicamente floríferas e chegam até 10 metros de altura, com largos espinhos em seus ramos. A fruta se apresenta em forma que varia de globosa a oval, variando também sua cor: de laranja a vermelho.²

Anatomicamente, o fruto possui duas regiões: o pericarpo, também chamado de pele ou casca que consiste de uma epiderme da laranja e garante seu odor característico pela presença de glândulas secretoras, e o endocarpo, ou polpa da fruta, formado por onze segmentos preenchidos por seu suco. A laranja tem se adaptado, ao passar dos anos, por uma vasta variedade climática.²

Seu óleo essencial possui os mais variados e comprovados efeitos terapêuticos no organismo, dentre eles: atividade antibacteriana, antifúngica e antiparasitária, atividade antiproliferativa, antioxidante, atividade hipocolesterêmica e combatente à obesidade com ações no sistema cardiovascular, além da importante e mais recente descoberta de propriedades calmantes, relaxantes e anti-ansiedade utilizadas para o tratamento do estresse.²

Os óleos essenciais são constituídos basicamente por uma mistura terpenica de hidrocarbonetos oxigenados derivados de álcoois, aldeídos e ésteres, esses compostos oxigenados são os responsáveis pelo aroma e sabor característico da fruta, tendo esse conteúdo se tornado um parâmetro representativo para estabelecimento do preço de mercado e referência de qualidade do óleo.⁵

Dentre os mais de 140 compostos de importância farmacológica presentes na *Citrus sinensis*, o Limoneno, em sua forma isômera destrorotativa (d-limoneno ou (+) limoneno), tem sido alvo de recentes estudos provindos de laboratórios europeus perante sua ação ansiolítica. Sua estrutura é composta por duas unidades de isopreno formando um monoterpênóide monocíclico, sendo este o componente principal do óleo extraído dos resíduos da casca de frutos cítricos, tais como a laranja doce.³

Ao se tratar do estresse, palavra provinda do latim “stringere” para o ato da tensão, que é definido a partir de fatores externos amplamente capazes de gerar os mais variados efeitos sobre o organismo do indivíduo, sejam eles permanentes ou transitórios,⁶ denominou-se à soma de todas as reações fisiológicas do organismo perante eventos estressores de Síndrome Geral da Adaptação (SGA).^{6,7}

Ainda muito estudado, o estresse segue sob três importantes investigações: as principais respostas biológicas (desde seus aspectos sobre o sistema nervoso às

repercussões imunológicas do organismo), seus acontecimentos desencadeadores e sua relação, em certas circunstâncias, entre o indivíduo e o meio ambiente.⁶

O presente artigo avalia os benefícios da *Citrus sinensis* perante seu uso como ansiolítico, além de suas particularidades enquanto extrato vegetal capaz de produzir atividade biológica importante para o alívio dos sintomas causados pelo estresse, elucidando seus aspectos farmacognósticos e fitoquímicos em comparação às diversas variedades cítricas do mercado nacional através de método simples (Cromatografia de Camada Delgada).

Métodos

O presente artigo foi realizado a partir da revisão bibliográfica de artigos acadêmicos obtidos através da busca das seguintes palavras-chave: *Citrus sinensis*, laranja sanguínea, extração de óleo essencial, estresse e conceitos, assim como a pesquisa dos presentes termos em inglês: essential oil, stress and health, orange, na base de dados da SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Além da pesquisa de artigos, foram utilizadas algumas obras literárias disponíveis nessas bases de dados.

As referências utilizadas com base nos estudos publicados abrangem o período de 2000 a 2016, sendo esta pesquisa realizada em fevereiro, março e abril de 2019.

Foi também determinado o perfil cromatográfico dos óleos essenciais de limão, tangerina e laranja azeda, bem como a substância obtida através da purificação e isolamento dos constituintes da composição de cápsulas adquiridas comercialmente (Produto: Serenzo – Obtido em comércio especializado: Galena).

Para a obtenção do princípio ativo a partir do pó contido na cápsula, foi elaborada solução a 16%. Para tal, 1g de Limoneno contido nas cápsulas, foi solubilizado em 6,25ml de éter. Foi utilizado, para a cromatografia, apenas o sobrenadante da mistura previamente obtida.

A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) baseia-se na separação de componentes de determinada mistura, mediante migração diferencial sobre uma superfície plana já pré-estabelecida. O sistema utilizou, para o processo de separação, Adsorvente – Fase Estacionária (sílica gel 60G) e a Fase Móvel, cuidadosamente definida de acordo com os componentes das amostras que foram analisadas, que possui papel fundamental para a corrida das amostras.⁸

As análises cromatográficas em camada delgada foram realizadas de acordo com COLLINS et al⁸, utilizando-se o seguinte sistema cromatográfico:

Sistema Cromatográfico

Sistema básico (itens de 1 a 8):

1. Suporte: placas de vidro - 15X20 cm.
2. Adsorvente: Silicagel 60G.
3. Ativação de placa: Aquecimento a 105° C em estufa durante 1 h.
4. Espessura da camada: 250µ

5. Cuba: Tamanho - 22x22x10 cm
- Material - vidro
6. Saturação: completa.
7. Desenvolvimento: ascendente/ simples
8. Percurso: 10cm.

Amostras: Óleo essencial de limão, Óleo essencial de tangerina, Óleo essencial de laranja azeda (Marca Bioessência – adquiridos em comércio especializado), substância ativa obtida por cápsulas.

Fase móvel: Hexano/ Acetato de Etila (9:1).

Revelador: Solução alcoólica de H₂SO₄ (10%) e Solução alcoólica de Vanilina (2%) (solução reagente); aquecido a 110° C por 10 minutos.

Visualização: Luz visível.

Aplicação das amostras na placa:

Utilizando um capilar para cada amostra, foram aplicadas três porções (em marcações pré-definidas na placa) de cada óleo essencial e, vinte porções do conteúdo filtrado das cápsulas, sobre uma placa de silicagel (20 x 20) a 1,0cm de cada extremidade. Deve-se evitar a difusão da mancha de forma que seu diâmetro não deva ultrapassar a 2 mm durante a aplicação das amostras. Deixou-se o solvente evaporar para melhor visualização.

Desenvolvimento do cromatograma:

Foi preparada uma cuba, colocando-se papel absorvente em todo o seu perímetro interno e espalhada a fase móvel para alcance de altura menor que 1cm. Esperou-se o tempo suficiente para a completa saturação. Colocou-se a placa na cuba, evitando que o ponto de aplicação da amostra mergulhasse no solvente. Quando o solvente atingiu a marca de 10cm no topo da placa, a placa foi removida e observada em luz visível revelada com as soluções supracitadas, para subsequente análise. Nesta análise, observou-se a migração diferencial entre os compostos coloridos que se apresentavam como bandas definidas e foi calculado seus respectivos fatores de retenção (Rf's).

Desenvolvimento

Conceitos e Mecanismo do Estresse

Atualmente, os transtornos de estresse e ansiedade são classificados como as mais prevalentes alterações psiquiátricas em toda a população mundial⁹ e são definidos, na psicologia, como a união de forças externas capazes de produzir efeitos permanentes ou transitórios sobre um indivíduo. O estudo do estresse leva em consideração a ação do agente estressor capaz de exercer e produzir determinada resposta no receptor, podendo esta ser comportamental ou fisiológica, relevando também as diferenças intra e interpessoais para a compreensão de tal evento.⁶

A composição de todos os mecanismos capazes de gerar uma resposta de enfrentamento aos eventos adversos se remete ao clássico conceito de homeostase, primordialmente desenvolvida por Walter Cannon em

1929, que compreende “a manutenção da estabilidade do meio interno”,¹⁰ sendo a vida de um organismo consistente de um dinâmico equilíbrio e alterações entre a homeostase e o estado de estresse.¹¹

O resultado da não manutenção desta estabilidade, bem como as respostas do organismo aos eventos, denomina-se Síndrome da Adaptação Geral (SAG) que possui três fases: Alarme (ou alerta), Resistência e a Exaustão. A primeira fase (Alarme) é responsável pelo desequilíbrio interno e a resposta imediata ao agente estressor que promove ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAs) e a liberação de neurotransmissores nos órgãos-alvo, além do estímulo às glândulas adrenais para liberação de hormônio catecolamínico (adrenalina e noradrenalina). A Resistência, segunda fase, se resume ao trabalho do organismo como um todo a fim de reestabelecer a homeostase e, por respostas fisiológicas mediadas pelo cortisol (liberado pelo córtex das glândulas adrenais pela ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal), é amplamente capaz de anular os efeitos do agente estressante. Por fim a Exaustão, terceira fase, caracteriza a falha na neutralização do agente estressor e resposta crônica do organismo que remete a sobrecarga e o conseqüente lapso do sistema fisiológico e energético.¹⁰

A resposta ao estresse é capaz de atingir três níveis distintos em um organismo: (1) Nível cognitivo, (2) Nível comportamental e (3) Nível fisiológico, sendo eles responsáveis pela maneira com que o indivíduo lida com o agente estressor, seu comportamento básico frente ao evento e as decisões feitas pelo próprio organismo para reagir e se defender da situação, respectivamente.¹²

Estudos recentes aumentam as evidências de indicação da inflamação vascular e a disfunção endotelial como resultado de ações mecânicas, químicas e imunológicas provindas do estado de estresse do organismo. A alteração e variação na presença de marcadores bioquímicos importantes para a inflamação vascular é o que caracteriza a intensidade e magnitude dos efeitos gerados por todo o corpo.¹³

Além das evidências endoteliais, toda a reação fisiológica submetida ao estresse é dependente de todo o sistema nervoso e o sistema de glândulas endócrinas, como evidenciado por SOUSA et al¹⁰, que demanda equidade e importância no assunto.¹⁴

Atuando em conjunto na ação inflamatória e disfunção do endotélio, a liberação de alguns marcadores (IL-1, IL-6, TNF- α) feita através de monócitos ativos é associada ao aumento da expressão de ICAM-1 (molécula de adesão intracelular-1) e VCAM-1 (molécula de adesão vascular-1). Tais biomarcadores produzem efeito inflamatório exacerbado e, pela alta capacidade de recrutamento de leucócitos (aumento de ICAM-1) e aumento de leucinas, dão origem a um ciclo vicioso de inflamação vascular intimamente ligada com o estresse mecânico gerado no organismo.^{13,15}

Estudos sobre a toxicidade do D- Limoneno

Testado inicialmente em espécies de ratos e camundongos quanto à sua atividade carcinogênica, mutagênica e nefrotóxica no organismo, o D- Limoneno demonstra, durante todos os estudos realizados, sua baixa toxicidade e o consequente baixo risco oferecido aos animais e aos humanos envolvidos nessas pesquisas. Dentre os principais estudos clínicos realizados, a pesquisa em indivíduos com estresse crônico mostrou-se amplamente viável à observação da redução dos sintomas causados pelo estresse, principalmente provindo de fatores endoteliais e pró-inflamatórios.^{15,16}

O estudo ocorreu segundo administração de 500mg diárias do ativo em 40 pacientes voluntários entre 18 e 60 anos de idade. Fora avaliado, após 6 e 12 semanas de tratamento, através de questionários normativos perante o estresse, a redução do estresse individualmente percebido, como tensões e preocupações, além da sensibilidade interpessoal do indivíduo analisado.^{15,16}

Os questionários, de modo geral, apresentam diferentes escalas de triagem do estresse crônico e garantem o fornecimento de um perfil psicológico instantâneo dos voluntários do estudo, avaliando a gravidade da ansiedade baseado em sintomas e na somatização da doença.^{15,16}

Atividade biológica da *Citrus sinensis*

O extrato ativo de *Citrus sinensis* atua de maneira comprovadamente eficaz no ciclo vicioso do estresse não tratado. Reduz os marcadores inflamatórios induzidos pelo evento estressor mediante inibição da expressão de moléculas de adesão intracelular (ICAM-1) melhorando os sintomas gerados, que abrangem mudanças de humor e ansiedade, e outros sintomas pre-

sentes nos três níveis de resposta do organismo.¹⁵ A Figura 1 apresenta o mecanismo de ação citado, em forma de esquema, abordando as etapas no processo inflamatório do estresse e a consequente atuação do extrato da laranja.

Características gerais dos óleos essenciais e métodos extrativos do limoneno

Definidos pela ANVISA como “produtos voláteis de origem vegetal obtidos por processo físico (destilação por arraste com vapor de água, destilação a pressão reduzida ou outro método adequado)”,¹⁷ os óleos essenciais são constituídos de mistura terpenóide volátil, metabolizados por plantas aromáticas e classificados como metabólitos secundários da determinada planta de origem.¹⁸

São obtidos inicialmente por extração em vidraria especializada, como preconizado pela metodologia encontrada na Farmacopeia Brasileira, e posteriormente submetidos a inúmeros testes que visam a determinação das características visuais e físico-químicas dos óleos.¹⁹

Seus métodos extrativos são variados, dependentes da necessidade de cada componente para a determinação do método de escolha. Um dos métodos mais utilizados para extração do Limoneno, encontrado na *C. sinensis*, é a extração por arraste a vapor que consiste em um procedimento simples e de baixo custo. Esse sistema é baseado na extração do óleo através da ruptura da parede celular que compõe as estruturas secretoras, tendo passagem de vapor d’água. O vapor d’água se mistura ao óleo essencial atingindo o condensador, onde ocorre a liquefação das substâncias, sendo estes separados em duas fases por diferenças de solubilidade e densidade.^{20,21} A Figura 2 ilustra o sistema supracitado.

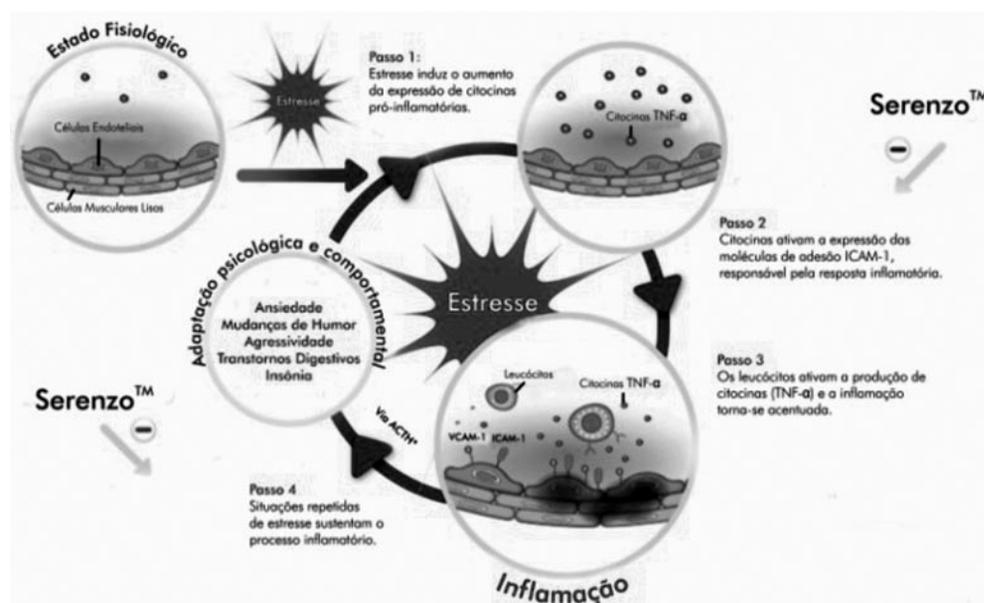


Figura 1. Mecanismo de ação do extrato bioativo da laranja no processo inflamatório do estresse. Fonte: (NE-XIRA HEALTH/FRANÇA, 2008)

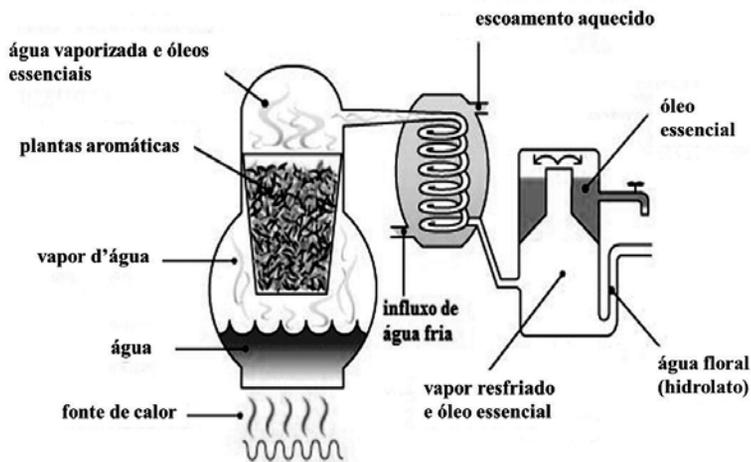


Figura 2. Esquema da extração de óleo essencial por sistema de arraste a vapor. Fonte: (RODRIGUES, 2018).

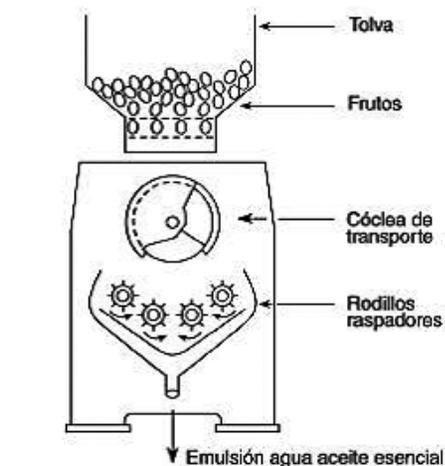


Figura 3. Esquema da extração de óleo essencial por sistema de prensagem. FONTE: (BANDONI, 2003).

Conhecida desde os anos 70, a extração por prensagem também é amplamente utilizada no ramo do gênero *Citrus*. Nesse tipo de processo industrial o fruto é completamente espremido, ainda com casca, primordialmente misturados (suco e OE) em emulsão desfeita por centrifugação e resfriamento das estruturas. Este método desagrega as demais estruturas do óleo essencial de interesse, recolhendo-o de imediato.²¹ O sistema apresentado é elucidado e esquematizado na Figura 3.

Requisitos de qualidade para os óleos essenciais

Sendo o estado de São Paulo o maior produtor de óleos essenciais de frutos cítricos e o Brasil reconhecido como o principal exportador do óleo da laranja para os Estados Unidos, é visivelmente importante os incentivos providos do Governo e de parcerias Universitárias para o aprimoramento de técnicas de cultivo, seleção e todo o desenvolvimento da planta a fim de garantir, principalmente, uma melhor e mais alta qualidade do produto e seu respectivo óleo essencial obtido.²³ A eminente demanda do óleo essencial da laranja (e do Limoneno, como principal componente) evidencia a importância da aplicação industrial na inovação de todas as etapas em que o produto é submetido.²⁴

Para o monitoramento mundial da qualidade desses óleos, os mesmos foram submetidos a Normas Internacionais - International Organization for Standardization (ISO/TC 54), monografias das Farmacopeias (nacional e internacionais, como Ph. Eur.) e a Association Française of Normalization (AFNOR) a fim de garantir e estabelecer padrões qualitativos aos produtos comercializados internacionalmente, abrangendo informações também relativas a rotulagem, transporte e correta nomenclatura e não apenas referentes às características organolépticas e físico-químicas dos compostos de interesse industrial.²⁵

Resultados e Discussão

Expectativas Durante A Pesquisa

Mediante estudo e aprofundamento anterior, a procura prática pela substância ativa isolada encontrada em abundância no óleo essencial da laranja europeia mostrou-se ineficiente. A obtenção e purificação do D-Limoneno é elucidada em diversos estudos científicos, porém sua comercialização pura ainda segue sem divulgações. As expectativas durante toda a pesquisa envolvida no tema sugeriam resultados definitivos e comprovatórios em relação ao desenvolvimento final do produto que fora comercializado, no entanto, é concebível afirmar que tal comercialização provém de métodos mais simples, economicamente mais viáveis e práticos na obtenção do insumo de interesse.

Relevância científica através dos resultados práticos obtidos

Os resultados práticos obtidos mostraram-se inesperados, contudo de grande relevância para o assunto. A comercialização do produto no mercado nacional mostra-se apta a alterações quanto à origem do fruto designado para extração do óleo de interesse, já que, a partir da cromatografia realizada em laboratório é possível tal alteração em escala comercial e econômica para o mercado nacional. A magnitude dessa comercialização é mundialmente pertinente para o desenvolvimento econômico do país, o que ressalta a possível sugestão da utilização do óleo da laranja diluído a partir da Figura 4 apresentada. Calculou-se os fatores de retenção obtidos e, analisados em conjunto com as formas e cores do bandeamento obtido nas quatro amostras, deduz-se tal afirmação.

Essa sugestão é capaz de promover a utilização de laranjas nacionais para a obtenção do respectivo óleo, além da maior adesão no tratamento por diminuição

de custos por parte da indústria de desenvolvimento do produto em relação a despesas provindas, principalmente, da não necessidade de importação prévia dos frutos.

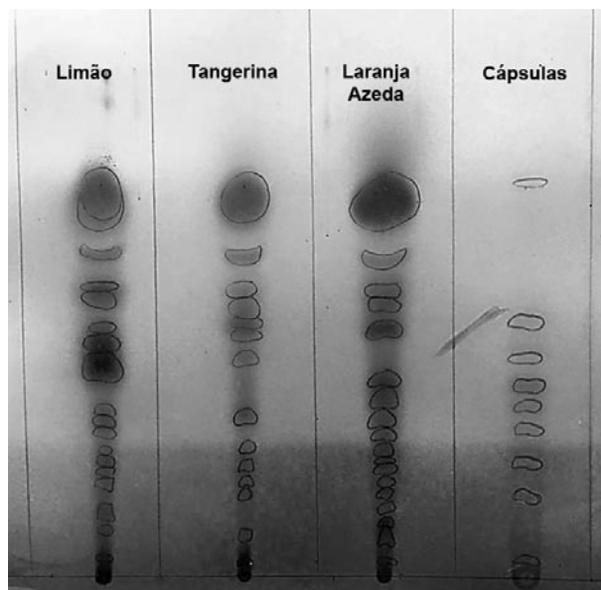


Figura 4. Resultado da cromatografia em camada delgada realizada pela autora durante a pesquisa.

Conclusão

A atividade terapêutica da *Citrus sinensis* é cientificamente comprovada a partir de estudos in vivo realizados durante as fases pré e pós-clínica no decorrer do desenvolvimento de toda a pesquisa já citada. Seu mecanismo de ação é bem elucidado a partir dos marcadores endoteliais inflamatórios, assim como seus métodos extrativos e a qualidade do produto no mercado mundial. Em face dos resultados obtidos pela cromatografia dos óleos e o conteúdo das cápsulas analisados, conclui-se que a substância bioativa está presente nas inúmeras espécies do gênero *Citrus*, dada a similaridade das amostras em cores e valores dos respectivos fatores de retenção. Sendo o Limoneno, o constituinte de maior concentração nesses espécimes e alta relevância no tratamento da doença em questão, o estresse, perante ação terapêutica desse composto, é decrescido continuamente conforme correta adesão e persistência no tratamento. Não obstante, a suma importância do barateamento de custos desses produtos a partir do aprofundamento clínico-científico no óleo das laranja nacionais utilizadas na cromatografia realizada neste estudo, por exemplo, garante significativo aumento na qualidade de vida da população-alvo além da diminuição incidente da doença, podendo, esse óleo, ser utilizado diluído nas refeições diárias do paciente facilitando e aumentando a praticidade e adesão.

A Tabela 1 apresenta a relação entre estudos realizados em óleos essenciais do gênero *Citrus* e seus respectivos efeitos no sistema nervoso central. Dentre eles estão destacados os óleos utilizados na cromatografia e comprovados seus efeitos anti-estresse.

Tabela 1. Estudos pré-clínicos dos óleos essenciais do gênero *Citrus* e seus efeitos no sistema nervoso central

Óleos essenciais/ Ervas	Efeito(s)	Espécies analisadas	Referências
Linalol	Ansiolítico, aumento de interação social e diminuição de comportamento agressivo.	Camundongos	Linck, et al. (2010)
Óleo de <i>Citrus bergamia</i>	Ansiolítico	Ratos	Carvalho-Freiras and Costa (2002), Putrini, et al. (2006), Saiyudthong and Marsden (2010)
Óleo de <i>Citrus aurantium</i>	Ansiolítico, sedativo e anticonvulsivante.	Ratos e Camundongos	Leite, et al. (2008), Blanco, et al. (2009)
Óleo de <i>Citrus sinensis</i>	Ansiolítico	Camundongos	Komiya, et al. (2006)
Óleo de <i>Citrus lemon</i>	Anti-estresse e sedativo.	Camundongos	Fukumoto, et al. (2008)
Óleo de <i>Citrus latifolia</i> e <i>C. reticulata</i>	Anti-estresse e ansiolítico.	Camundongos	Gargano, et al. (2008)

Referências

- Lahlou M. The success of natural products in drug discovery. *Pharmacol Pharmacy*. 2013; 4(3a). Doi: 10.4236/pp.2013.43a003.
- Favela-Hernández MJM, González-Santiago O, Ramirez Cabrera MA, et al. Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules*. 2016; 21(2): 247.
- Ciriminna R, Lomeli-Rodriguez M, Cará PD, Lopez-Sanchez JA, Pagliaro M. et al. Limonene: a versatile chemical of the bioeconomy. *Chem. Commun*. 2014.
- Méndez GL, Fortich MRO, Useche SRM. Comparación de dos métodos de extracción del aceite esencial de *Citrus sinensis* L. *Rev Cubana Farm*. 2015;49(4):742-50.
- Arce A, Marchiaro A; Martínez-Ageitos JM, Soto A. *Citrus* essential oil deterpenation by liquid *citrus* essential oil deterpenation by liquidliquid extraction. *Can J Chem Engineer*. 2005; 30(2): 366-70.
- Nodari NL, Flor SRA; Ribeiro AS; Carvalho GJ, Hayasida NMA. Estresse, conceitos, manifestações e avaliação em saúde: revisão de literatura. *Rev Saúde Desenvolv Hum*. 2014; 30; 2(1): 61-74.
- Cortez CM, Silva D. Implicações do estresse sobre a saúde e a doença mental. *ACM Arq Catarin Med*. 2007.

8. Collins CH, Braga GL, Alves PB, Teixeira-Silva F. Fundamentos de cromatografia. Campinas, SP: Editora da UNICAMP, 2006.
9. Goes TC, Antunes FD, Alves PB, Teixeira-Silva F. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. *J Altern Complement Med.* 2012;18(8):798-804.
10. Sousa MBC, Silva HPA, Galvão-Coelho NL. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. *Estud Psicol.* 2015; 20(1):2-11.
11. Loures DL, et al. Estresse mental e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 525-30.
12. Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiq Rio Grande do Sul.* 2003; 25 (suppl1): 65-74.
13. Melo SESFC, Yugar-Toledo JC, Coca AP, Moreno Júnior H. et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(4)234-8.
14. Araldi-Favassa CT, Armiliato N, Kalinine I. Aspectos fisiológicos e psicológicos do estresse. *Rev Psicol UnC.* 2005;2(2):84-92.
15. Nexira Health/França; Galena. Informe Científico – SEREN-ZOTM. Sistema de Qualidade Certificado pela DQS nº 068467 QM, ISO 9001:2008. Atualização: 2014. Disponível em: <http://www.floratapharma.com.br/img/File/SERENZO%20FLORATA.pdf>.
16. Sun J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev.* 2007; 12(3): 259-64.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução nº 2 de 15 de janeiro de 2007. Dispõe sobre Produtos Naturais e aprova o Regulamento técnico sobre aditivos aromatizantes, republicada no Diário Oficial da União de 21 de agosto de 2006.
18. Busato NV, Silveira JC, Costa AOS, Costa Júnior EFC. Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. *Ciênc Rural.* 2014;44(9): 1577-82. Doi: 10.1590/0103-8478cr20121330.
19. Agência Sanitária de Vigilância Sanitária (BR). Farmacopeia Brasileira. Volume 2. Brasília: Anvisa; 2010.
20. Cassel E, Vargas RMF. Experiments and modeling of the cymbopogon winterianus essential oil extraction by steam distillation. *J Mex Chem Soc.* 2006, 50(3), 126-9.
21. Bandoni, AL. Los Recursos Vegetales Aromáticos en Latinoamérica Su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. 2ª ed. Buenos Aires, Editorial de la Universidad Nacional de La Plata, 2003.
22. Rodrigues, AT. Farmacognosia. Londrina: Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.
23. Bizzo HR; Hovell AMC; Rezende CM. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Quim Nova.* 2009; 32(3):588-94.
24. Pires TCM; Ribeiro MGTC; Machado AASC. Extração do R-(+)-Limoneno a partir das cascas de laranja: avaliação e otimização da verduira dos processos de extração tradicionais. *Quim Nova.* 2018; 41(3):355-65. Doi: 10.21577/0100-4042.20170139.
25. Martins AP; Nogueira MT; Costa MC; Salgueiro L. Requisitos de qualidade em óleos essenciais: a importância das monografias da Farmacopeia Europeia e das normas ISO. *Revista de Fitoterapia* 2011; 11 (2): 133-45.
26. Pimenta FCF; Correia NA, Albuquerque KLGB, De Souza DP, Da Rosa MRD, Pimenta MBF, et al. Naturally occurring anxiolytic substances from aromatic plants of genus citrus. *J Med Plants Res.* 2012; 6 (3):342-7. Doi: 10.5897/jmpr11.978.

Endereço para correspondência:

Júlia Padovine
Universidade Paulista, Faculdade de Farmácia
Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 – Swift
Campinas-SP, CEP 13043-900
Brasil

E-mail: juliapadovine@gmail.com

Recebido em 21 de dezembro de 2022
Aceito em 8 de fevereiro de 2023