

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Biociências

Departamento de Farmacologia

Avaliação da atividade antidepressiva do óleo essencial de
Cananga odorata (ylang-ylang) em camundongos, por via oral.

Leandro Jorge Coelho

Monografia apresentada ao Departamento de Farmacologia
do Instituto de Biociências de Botucatu para obtenção
do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirtes Costa

Botucatu - SP

2010

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Biociências

Departamento de Farmacologia

Avaliação da atividade antidepressiva do óleo essencial de
Cananga odorata (ylang-ylang) em camundongos, por via oral.

Leandro Jorge Coelho

Monografia apresentada ao Departamento de Farmacologia
do Instituto de Biociências de Botucatu para obtenção
do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirtes Costa

Botucatu - SP

2010

Agradecimentos

- Aos meus pais, pelo amor e apoio e por serem exemplos que seguirei sempre; e às minhas irmãs, que mesmo estando longe, estiveram sempre presentes de uma forma ou de outra;
- Às minhas amigas da falecida casa na Maneco: Bruna, Thalita e Amanda, por todos os dias passados juntos, e por serem até hoje parte importantíssima em minha vida. E a todos que já foram companheiros de casa um dia na Arca;
- À Tixa, Layrão e Hava, por tornarem cada aula, cada almoço ou cada noite estudando para provas, uma diversão requintada;
- À república Palacete e agregados por me aturarem quase todos os dias, dividindo alegrias e tristezas;
- À XLIII Turma de Biologia, por terem contribuído, cada um a seu jeito, abrindo meus olhos para como somos diferentes e iguais ao mesmo tempo;
- À todos os colegas de comissão da Semana da Bio, que dividiram aprendizado e diversão nestes três anos de organização;
- Aos atuais e futuros membros do Grupo Interações, pela linda iniciativa de lutar pela igualdade.
- À todos os membros do CAVJ, Seção da Biologia, Área de Vivência e Comissão de Recepção dos Bixos, por compartilharem angústias, anseios e conquistas;

- À todos do Departamento de Farmacologia, por fazerem com que tudo funcione como deve;
- Aos colegas de laboratório: Valéria, Filipe e Carlos, que serviram de exemplos quando eu estava chegando; Thaís, sempre disposta a discutir e ajudar; Bruna, por todo o companheirismo durante este tempo de incertezas e descobertas juntos; e principalmente ao Celso, por toda disposição e paciência para ajudar sempre que precisei;
- Finalmente, agradeço especialmente à Prof^a Mirtes, por me acalmar quando tudo parecia perdido, por todos os ensinamentos e dicas, pelo bom humor sempre presente e pela excelente orientação.

“[...] não há lógica que faça desandar o que o acaso decidir [...]”

Outras atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular obrigatório

✓ Teste de esconder esferas

A espécie *Citrus aurantium* possui atividade do tipo ansiolítica detectada em estudos anteriormente realizados no laboratório, e o Teste de Esconder Esferas é sensível a drogas utilizadas na clínica para o tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (um tipo de Transtorno de Ansiedade). Foi realizado um estudo para a avaliação da atividade do tipo ansiolítica do óleo essencial de *Citrus aurantium* no Teste de Esconder Esferas. Este modelo experimental tem como droga padrão a Imipramina, que age tanto no sistema serotoninérgico quanto noradrenérgico. Também era objetivo do trabalho em questão a avaliação da ação da Nortriptilina e da Fluoxetina, que agem especificamente sobre os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, respectivamente; para uma possível detecção de atividades diferenciadas.

O trabalho não teve continuidade, pois os animais sem qualquer tratamento apresentaram comportamento distinto daquele esperado para este procedimento experimental, o que foi atribuído a alterações ambientais no Biotério do Departamento de Farmacologia.

✓ Labirinto em Cruz Elevado

O trabalho que norteou o estudo apresentado por esta monografia detectou atividade do tipo ansiolítica e do tipo antidepressiva com a administração pela via inalatória dos óleos essenciais de *Mentha piperita* e *Cananga odorata*, respectivamente.

O objetivo do presente estudo era avaliar estas atividades por via oral nas duas espécies estudadas anteriormente. No entanto, a atividade do tipo ansiolítica do óleo essencial de *Mentha piperita* não pôde ser avaliada pois os resultados obtidos após tratamento com diazepam (grupo controle positivo) não foram significantes em relação ao grupo controle negativo. Esta ocorrência foi atribuída ao fato de que a droga utilizada estava próxima ao seu período de validade, o que pode ter interferido em sua atividade biológica.

Pelos motivos expostos acima, este Trabalho de Conclusão de Curso é composto apenas pelos resultados obtidos com a espécie *Cananga odorata*. Durante o desenvolvimento desta Monografia ocorreu a participação em diferentes atividades do laboratório, as quais resultaram em trabalhos apresentados na forma de painel em reuniões científicas. Estes trabalhos estão discriminados abaixo:

- ✓ XXXIV Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNeC) realizado em Caxambu, MG de 08 a 11 de Setembro de 2010.

COELHO, L. J.; CASSETTARI, B. O.; COSTA, C. A. R. A.; COSTA, M. Diferença de comportamentos no Teste de Esconder Esferas não prediz o comportamento no Teste de Suspensão Pela Cauda. (ANEXO 1)

CASSETTARI, B. O.; COELHO, L. J.; COSTA, C. A. R. A.; COSTA, M. Distinção de comportamentos ativos no teste do nado forçado em camundongos submetidos a tratamento agudo com antidepressivos. (ANEXO 2)

- ✓ XIV Semana da Bio, realizada no Instituto de Biociências de Botucatu, de 16 a 21 de agosto de 2010.

CASSETTARI, B. O.; COELHO, L. J.; COSTA, C. A. R. A.; COSTA, M. Distinção de comportamentos ativos no teste do nado forçado em camundongos submetidos a tratamento agudo com antidepressivos.

Resumo

Sabe-se que o número de plantas com atividade comprovada no sistema nervoso central vem crescendo ultimamente, resultado do interesse renovado nesta linha de investigação. O óleo essencial da espécie *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson possui indícios de uma potencial atividade do tipo antidepressiva. A depressão maior ou depressão unipolar é um distúrbio do sistema nervoso central com potencial para se tornar um dos maiores problemas de saúde em termos de qualidade de vida e incapacitação da população mundial em alguns anos, e os tratamentos existentes na clínica possuem diversos problemas, principalmente relacionados a efeitos colaterais. O objetivo deste projeto foi avaliar a atividade antidepressiva do óleo essencial da espécie *Cananga odorata* (ylang-ylang), administrado por via oral em camundongos. Foram utilizados camundongos Swiss, machos, com aproximadamente 45 dias de idade. O óleo essencial foi solubilizado em Tween, nas seguintes concentrações: 1, 10 e 100 mg/kg (administrado pela via oral – v.o.). O grupo controle negativo recebeu apenas Tween (v.o.), e o grupo controle positivo recebeu imipramina 30 mg/kg (via intraperitoneal), sempre no volume de 10 mL/kg. Os animais foram submetidos ao Teste da Suspensão pela Cauda, para avaliação da atividade do tipo antidepressiva, medindo-se o tempo total de imobilidade e a latência para o aparecimento do primeiro comportamento de imobilidade (em segundos); e ao Teste do Campo Aberto, para avaliação de atividade motora, medindo-se o número de quadrantes percorridos (indicador de ambulação espontânea), e o número de *rearings* (indicador de comportamento exploratório). Não foi observado efeito do tipo antidepressivo ou sobre a atividade motora e motivacional, em nenhuma das doses testadas do óleo essencial de ylang-ylang, provavelmente pela

dificuldade na correlação entre a concentração administrada pela via inalatória e a dose por via oral.

Sumário

1. Introdução	10
2. Objetivo	14
3. Material e Métodos	15
4. Resultados e Discussão	19
5. Conclusões	25
6. Referências Bibliográficas	26

1. Introdução

A depressão maior ou depressão unipolar é um distúrbio do sistema nervoso central caracterizado por sentimentos profundos de infelicidade, desesperança e desvalia, além do prazer reduzido nas atividades diárias. É acompanhada também por pelo menos quatro sintomas adicionais, que incluem: mudanças no apetite e no peso corporal, fadiga, agitação psicomotora, insônia ou hipersonia, falta de concentração, sentimentos de culpa, diminuição da libido e pensamentos suicidas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002). Segundo a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization – WHO), estima-se 121 milhões de casos com um episódio depressivo em um dado momento da vida (WHO, 2006). Estima-se ainda, que no ano de 2030 a depressão maior seja o primeiro maior problema de saúde em termos de qualidade de vida e incapacitação da população mundial (WHO, 2004).

A primeira substância antidepressiva foi identificada por acaso na década de 50, durante o estudo de medicamentos usados para o tratamento da tuberculose que pareciam melhorar o humor dos pacientes. Um derivado destes medicamentos, o inibidor da enzima monoaminoxidase (IMAO) iproniazida, mostrou sua capacidade de reduzir os sintomas depressivos, constituindo, assim, a primeira farmacoterapia efetiva para este distúrbio (SNYDER, 1986). Logo depois, outra classe de substâncias, os antidepressivos tricíclicos (ADT), foram usados na clínica para tratar transtornos depressivos. Estas substâncias, que não apresentam alguns dos mais sérios efeitos colaterais associados à inibição da IMAO, inibem a recaptção de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) nos terminais sinápticos das sinapses centrais, prolongando a

possibilidade de interação destas monoaminas com seus receptores pós-sinápticos (SNYDER, 1986).

A descoberta dos alvos moleculares para a primeira geração de medicamentos antidepressivos levou ao desenvolvimento das drogas da segunda e terceira gerações, tais como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e de noradrenalina (ISRN).

Todos estes fármacos agem pelos mesmos mecanismos farmacológicos, chamados monoaminérgicos, que se caracterizam pela reversão do estado depressivo, causado pelo déficit funcional das monoaminas transmissoras em certos locais do cérebro. Estes fármacos exercem seu efeito antidepressivo por aumentarem a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, por inibirem sua recaptação, agindo direta ou indiretamente nos sistemas transportadores pré-sinápticos, ou por inibirem a degradação dos mediadores. Muitos estudos pré-clínicos e clínicos claramente implicam os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos na ação antidepressiva (MANN, 1999; PAUWELS, 2000).

A teoria monoaminérgica da depressão (HENDLEY & SNIDER, 1968) ainda é a mais aceita para explicar a etiologia e a patogênese da depressão, atribuindo esta psicopatologia a um prejuízo na neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e, mais recentemente, dopaminérgica (KAPUR & MANN, 1992). Este déficit monoaminérgico pode ser resultante de diversos mecanismos, não excludentes entre si: redução da síntese ou degradação precoce dos mediadores, e prejuízo nos sistemas de transdução de sinal ativados pelos receptores pós-sinápticos das monoaminas (URANI et. al., 2005).

A teoria monoaminérgica da depressão pode explicar algumas características do transtorno e é a base dos tratamentos usados há mais de 50 anos, mas não explica, por si só, sua patogênese. Esta teoria também não explica o grande número de pacientes que não respondem aos atuais agentes terapêuticos, nem a demora para o aparecimento da resposta clínica ao tratamento antidepressivo, já que um aumento das transmissões serotoninérgica e noradrenérgica ocorre horas após o tratamento agudo, mas apenas o tratamento crônico melhora o humor. Estas observações sugerem que alterações na transmissão monoaminérgica representam somente o início de mudanças plásticas mais lentas, que poderiam subsidiar o início e a reversão dos episódios depressivos. As hipóteses mais recentes tentam implicar vias de segundos-mensageiros, que poderiam representar o correlato molecular das mudanças plásticas que ocorrem na patogênese e na terapia antidepressiva (URANI et. al., 2005).

Os fármacos antidepressivos produzem, em média, uma melhora dos sintomas depressivos em 60 a 70% dos pacientes, no prazo de um mês, enquanto a taxa de placebo é em torno de 30%. Esses fármacos (tais como: ADT, IMAO, ISRS e ISRN) de um modo geral apresentam uma boa eficácia, entretanto importantes efeitos colaterais são observados, como insônia, efeitos anticolinérgicos, disfunção sexual, entre outros (SOUZA, 1999).

Tendo isso em vista, a busca por novos princípios ativos que tenham atividade antidepressiva se faz necessária. Sabe-se que muitas espécies vegetais apresentam ações comprovadas no sistema nervoso central, inclusive com ação antidepressiva. Os dados etnofarmacológicos são muito importantes para a escolha da espécie que potencialmente tem um efeito antidepressivo.

Muitas espécies de Annonaceae são fragrantes devido à presença de óleos essenciais (LEBOEUF, et. al., 1982) e alguns apresentam importância comercial, como o da espécie *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson que é de origem asiática, também conhecida pelos nomes “Flor das Flores”, “Flor das Pétalas Douradas”, “Rainha das Flores” ou “Árvore do Perfume” cujo óleo essencial é usado em perfumaria, aromaterapia, indústria farmacêutica (cosméticos) e indústria de alimentos (CRAVEIRO, et. al., 1981). Com o tempo, esta espécie foi introduzida em outras regiões, podendo ser encontrada, atualmente, em grandes quantidades, em países com climas tropicais úmidos, como: Filipinas, Malásia, Indonésia, São Tomé e Príncipe, Ilhas Comores e Madagascar (LEBOEUF, et. al., 1982). A composição do óleo essencial, obtido das flores, apresenta: benzoato de metila, geraniol, eugenol, linalol, acetato de benzila, pineno, cariofileno, entre outros.

Modelos animais adequados tem sido a espinha dorsal da pesquisa de novas drogas (RODGERS, et. al., 1997). A atividade farmacológica de novas substâncias envolve a utilização de modelos que devem: a) reproduzir características comportamentais e patológicas; b) permitir investigação de mecanismos neurobiológicos que não são facilmente estudados no homem; e c) permitir avaliação confiável de agentes com atividade farmacológica, assim como identificar efeitos de drogas e toxinas (ANDREATINI, et. al., 2001).

Os modelos animais de depressão não refletem exatamente a sintomatologia da depressão em humanos, mas têm um alto valor na investigação de drogas antidepressivas, e vários estudos mostraram que sua efetividade se correlaciona significativamente com o potencial clínico destas drogas (WILLNER, 1984). O Teste da

Suspensão pela Cauda é um teste simples, sensível e muito utilizado para a detecção inicial de substâncias com potencial atividade antidepressiva.

O óleo essencial de *Cananga odorata* é amplamente utilizado na aromaterapia, e mostrou atividade do tipo antidepressiva, quando administrado pela via inalatória em camundongos, no Teste da Suspensão pela Cauda (FERREIRA, 2010). Esta via de administração não é rotineiramente utilizada em animais de experimentação, o que dificulta estudos mais detalhados a respeito de sua potencial atividade. Assim, a avaliação da atividade farmacológica do óleo essencial quando administrado pela via oral pode contribuir para o aprofundamento dos estudos pré-clínicos.

2. Objetivo

Avaliar a atividade antidepressiva do óleo essencial da espécie *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson, administrado por via oral em camundongos.

3. Material e Métodos

3.1. Obtenção do óleo essencial

O óleo essencial de ylang-ylang (*Cananga odorata*) apresenta dificuldades no procedimento de extração, caracterizado por seu baixo rendimento e perda de compostos voláteis pela utilização de solventes; por este motivo, o óleo utilizado nos procedimentos foi comprado.

Cada partida adquirida no comércio especializado teve sua composição química caracterizada. A separação, quantificação e identificação das substâncias foram realizadas em cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG-EM, Shimadzu, QP-5000), operando por impacto de elétrons (70eV). Dotado de coluna capilar: OV-5 (Ohio Valley Specialty Chemical, Inc.; 30,0 m x 0,25 mm x 0,25 µm), sob as seguintes condições: Injetor: 220 °C, Detector: 230 °C; gás de arraste: hélio, vazão: 1,0 mL/min.; split: 1/20. Programa de temperatura: 60 °C-240 °C, 3 °C/min.

A identificação das substâncias foi efetuada através da comparação dos seus espectros de massas com banco de dados do sistema CG-EM (Nist. 62 lib.) e índice de retenção de Kovats (ADAMS, 2007). Os índices de retenção das substâncias foram obtidos pela co-injeção do óleo essencial com uma mistura padrão de

hidrocarbonetos (C₉-C₂₄), aplicando-se a equação de VAN DEN DOOL & KRATZ, 1963.

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Produtos Naturais do Instituto Agrônomo de Campinas (IAC) sob supervisão da Dra. Márcia Ortiz.

3.2. Animais

Foram utilizados camundongos Swiss, machos, com aproximadamente 45 dias de idade, provenientes do Biotério Central da UNESP – Campus de Botucatu. Os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Farmacologia, com condições de temperatura (21 °C +/- 2 °C) e luz (fase claro/escuro de 12 horas) controladas, e comida e água *ad libitum* até 2 horas antes dos procedimentos experimentais.

Todos os animais foram acondicionados e tratados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) sendo todos os protocolos experimentais aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA) do Instituto de Biociências da UNESP - Botucatu (Anexo 03).

3.3. Procedimentos gerais

Os animais permaneceram por um período mínimo de uma semana no Biotério do Departamento de Farmacologia antes de serem utilizados para os procedimentos experimentais, e foram levados para o laboratório 2 horas antes de cada sessão experimental para habituação. Os testes foram realizados sempre no mesmo período do dia, para evitar variações devidas ao ciclo circadiano; e aconteceram em uma sala com

som atenuado, temperatura e luminosidade controladas, exaustão de ar e sem que ocorresse nenhuma outra atividade durante a realização dos experimentos.

3.4. Drogas e tratamentos

O óleo essencial de ylang-ylang foi solubilizado em Tween 80® (polioxietileno-sorbitan monooleato) a 0,01% nas seguintes concentrações: 1, 10 e 100 mg/kg (OE1, OE10 e OE100, respectivamente). O grupo controle negativo foi tratado apenas com Tween (TW), enquanto que o grupo controle positivo foi tratado com imipramina (IM) 30 mg/kg, solubilizada em salina 0,9%. Todos os grupos receberam o tratamento 30 minutos antes do início do teste. O óleo essencial e o TW foram administrados por via oral, enquanto a IM foi administrada por via intraperitoneal, sempre no volume de 10 mL/kg.

3.5. Avaliação da atividade antidepressiva

O Teste da Suspensão pela Cauda baseia-se na observação de que camundongos quando suspensos pela cauda, sem possibilidade de fuga, adotam um comportamento característico com um período de alta atividade inicial, seguido de períodos de imobilidade, podendo-se relacionar esta imobilidade com o estado de desistência, semelhante à síndrome depressiva humana. Fármacos antidepressivos diminuem este tempo de imobilidade e muitas vezes aumentam a latência até a apresentação do primeiro comportamento de imobilidade, constituindo este método como um procedimento adequado de *screening* para novas drogas antidepressivas (STÉRU, 1985).

Os animais foram presos com uma fita adesiva pela cauda (aproximadamente 1cm da porção final da cauda) a 50 cm da bancada. O animal permaneceu nesta

condição durante 5 minutos, sendo gravado em vídeo para posterior análise do tempo até a exibição do primeiro comportamento de imobilidade (latência) e do tempo total de imobilidade (imobilidade).

3.6. Avaliação da atividade motora

Para excluir qualquer possibilidade de resultado falso-positivo (interferência no comportamento de imobilidade) devido a um aumento na atividade locomotora, os camundongos foram submetidos ao Teste do Campo Aberto.

O Teste do Campo Aberto é um dos testes mais simples para avaliar alterações comportamentais e motoras, e é baseado no comportamento espontâneo de roedores (PRUT & BELZUNG, 2003; KLIETHERMES, 2005). O teste consiste em uma arena circular construída em acrílico branco com 50 cm de diâmetro e paredes com 40 cm de altura. O piso da arena é dividido por três linhas concêntricas e linhas radiais em 19 segmentos de área semelhante. O animal foi colocado no centro da arena e seu comportamento foi registrado na forma de vídeo por 5 minutos, podendo se movimentar livremente. A análise posterior dos vídeos se deu para registrar o número de quadrantes percorridos, e o número de *rearings* (animal apoiado apenas nas patas posteriores). O número de quadrantes percorridos é um indicador de ambulação espontânea, e o número de *rearings* indica comportamento exploratório (WALSH & CUMMINS, 1976). A arena foi limpa com solução de etanol 10% entre o teste com cada animal.

3.7. Análise estatística

Os resultados estão apresentados como mediana e intervalo interquartis e foram comparados ao respectivo grupo controle negativo por meio de testes não paramétricos

(Análise de variância de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn). Em todos os casos foram consideradas significantes as diferenças associadas a $p \leq 0,05$.

4. Resultados e Discussão

4.1. Análise fitoquímica

Para cada partida adquirida do óleo essencial de ylang-ylang realizaram-se técnicas de cromatografia gasosa acoplada à espectrofotometria de massas para caracterização e identificação de sua composição química. Os cromatogramas e a composição química do óleo essencial são apresentados na Figura 1.

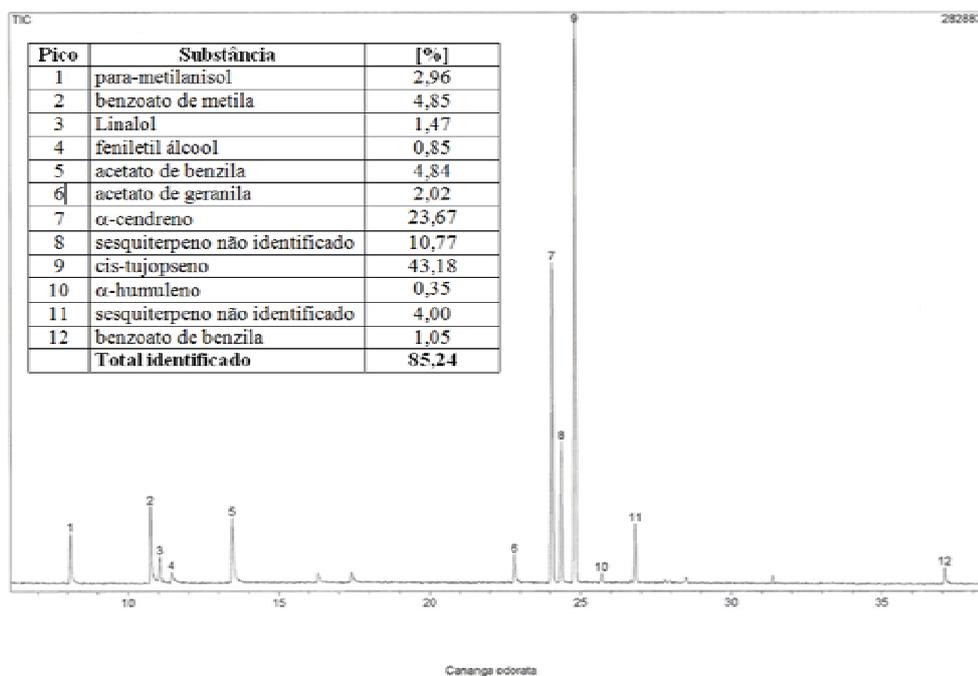


Fig. 1 Cromatograma com os compostos químicos do óleo essencial de *Cananga odorata*.

Um recente trabalho faz uma revisão na literatura de terpenos com ações descritas sobre o sistema nervoso central entre o período de 1997-2007, presentes em diversas plantas psicoativas que exercem importantes efeitos sobre a consciência, as emoções e a cognição (PASSOS et. al., 2009). Dentre os compostos descritos está o linalol (com atividade anticonvulsivante, ansiolítica e antinociceptiva), presente no óleo essencial de ylang-ylang. De um modo geral, o uso de plantas contendo terpenos é bem conhecido na medicina popular, e muitos desses compostos demonstram potencial terapêutico.

4.2. Avaliação da atividade antidepressiva

Dois parâmetros foram avaliados no Teste da Suspensão pela Cauda: o tempo total de imobilidade e a latência para a exibição do primeiro comportamento de imobilidade.

- Tempo total de imobilidade

Em trabalho anteriormente realizado no laboratório, foi observado aumento no tempo de imobilidade, após exposição por via inalatória ao óleo essencial de ylang-ylang. Naquele procedimento, os camundongos permaneceram durante 7 minutos em um aparato de inalação com o ar saturado de óleo essencial a partir de sua volatilização em soluções a diferentes concentrações (0,01, 0,1 ou 1%). Imediatamente após os 7 minutos de exposição os animais foram submetidos ao Teste da Suspensão pela Cauda (FERREIRA, 2010).

No presente estudo, nenhuma das doses testadas por via oral (1, 10 ou 100 mg/kg), apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle (TW), quanto ao tempo de imobilidade (figura 2). A imipramina, na dose de 30 mg/kg (i.p.), utilizada como controle positivo, reduziu o tempo de imobilidade, o que valida o procedimento experimental.

O não aparecimento de efeito significativo por via oral, similar àquele observado por via inalatória, pode ser devido às doses testadas, pois existe uma dificuldade em estimar a correspondência da concentração de óleo essencial pelas duas vias de administração.

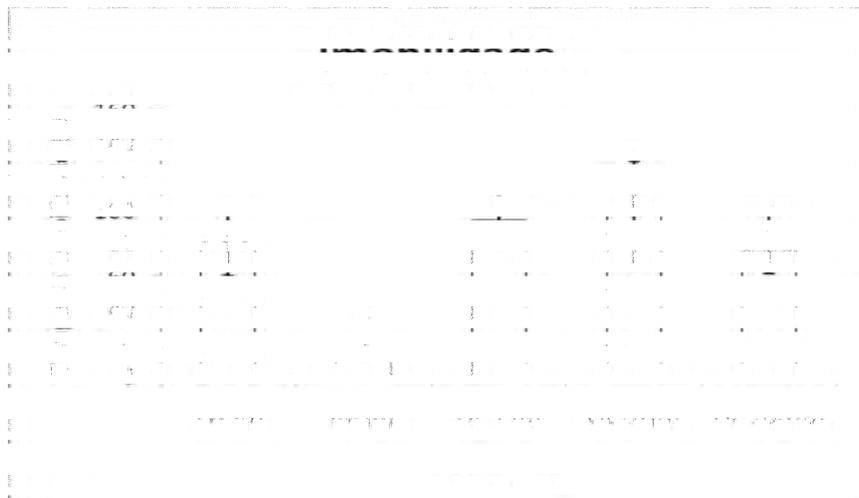


Figura 2: Mediana (Q1-Q3) do tempo total de imobilidade (em segundos) no Teste da Suspensão pela Cauda. Entre parêntesis apresenta-se o número de animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo controle (TW) (Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn).

- Latência para a imobilidade

Novamente, nenhuma das doses testadas do óleo essencial de ylang-ylang mostrou diferença significativa em comparação ao grupo controle (TW), provavelmente pela questão da correspondência entre as concentrações citada acima. Como ilustrado na figura 3, a dose de 30 mg/kg de imipramina aumentou o tempo de latência para a apresentação do primeiro comportamento de imobilidade de forma significante quando comparado ao grupo controle (TW).

Existe a possibilidade, portanto, de que estudos que utilizem outras concentrações do óleo essencial de ylang-ylang, apresentem resultados com atividade do tipo antidepressiva.

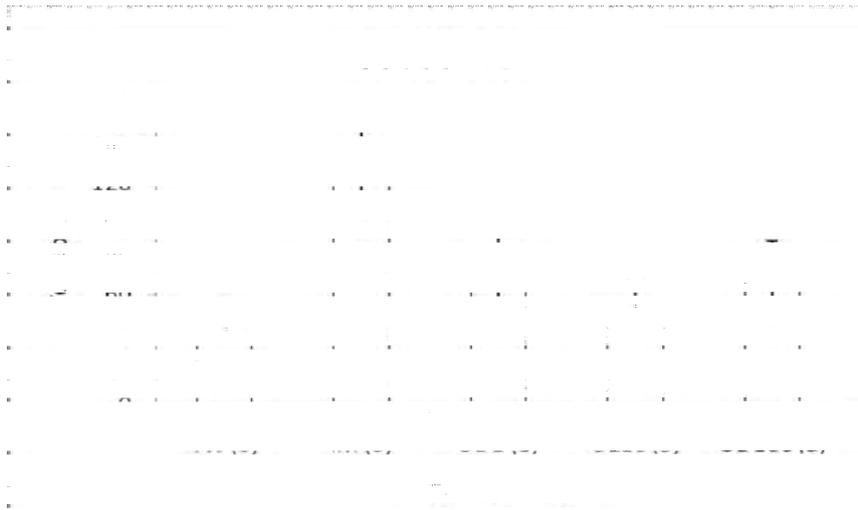


Figura 3: Mediana (Q1-Q3) da latência para a imobilidade (em segundos) no Teste da Suspensão pela Cauda. Entre parêntesis apresenta-se o número de animais por grupo. * $p \leq 0,01$ em relação ao grupo controle negativo (Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn).

4.3. Avaliação da atividade motora

Dois parâmetros foram avaliados no Teste do Campo Aberto: o número de quadrantes percorridos (indicador de ambulação espontânea) e o número de *rearings* (indicador de comportamento exploratório).

- Frequência de locomoção

Como mostra a Figura 4, nenhum grupo mostrou diferenças significativas quando comparados ao grupo controle negativo (TW).

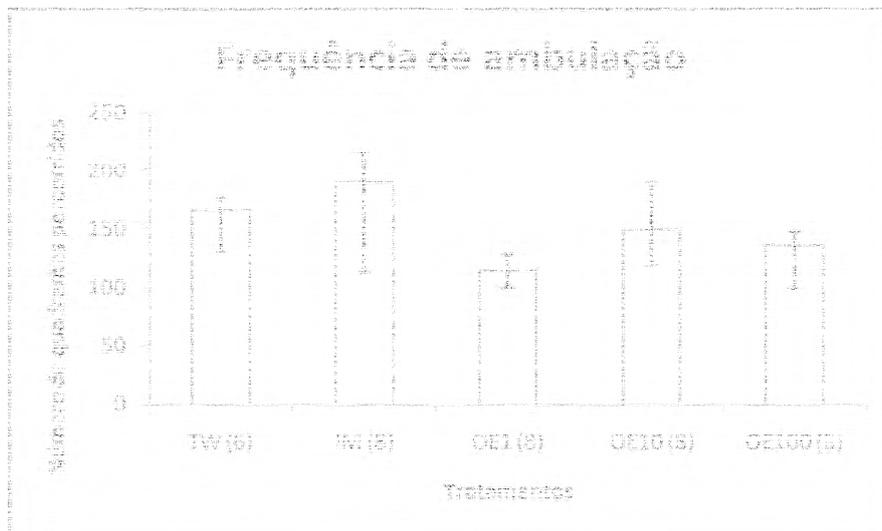


Figura 4: Mediana (Q1-Q3) do número de quadrantes percorridos no Teste do Campo Aberto. Entre parêntesis, apresenta-se o número de animais em cada grupo.

- Rearings

Quanto ao número de *rearings*, nenhum dos tratamentos com óleo essencial de ylang-ylang apresentou diferença significativa quando comparados com o grupo controle negativo (Figura 5). Já o tratamento com imipramina 30 mg/kg mostrou uma redução no número de *rearings* em comparação com o grupo controle (TW).

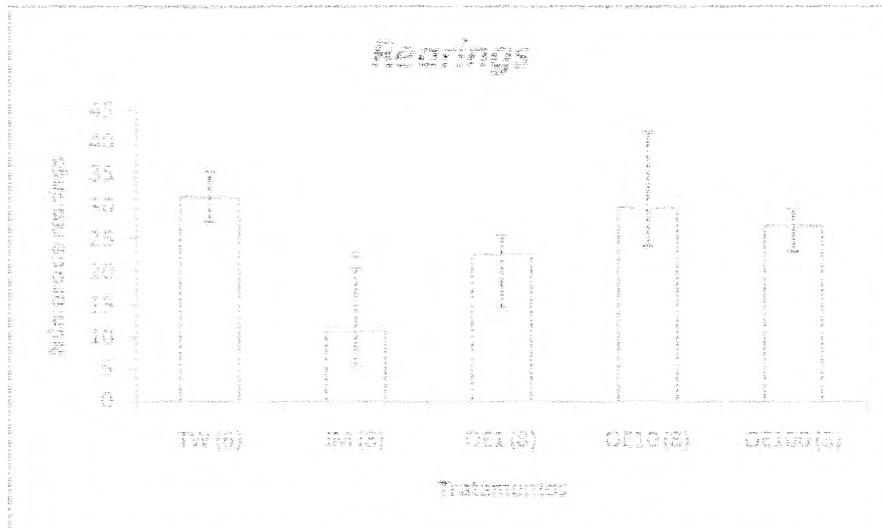


Figura 5: Mediana (Q1-Q3) do número de *rearings* no Teste do Campo Aberto. Entre Parêntesis apresenta-se o número de animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo controle negativo (Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn).

Esta diminuição pode estar relacionada com diversos fatores. O comportamento denominado *rearing* apresenta um componente motor e um motivacional. É possível que esta diferença observada entre os grupos IM e TW, esteja relacionada ao componente motivacional, pois o motor não apresentou diferenças significativas entre estes grupos quando avaliados no parâmetro da frequência de ambulação.

5. Conclusões

- Nas doses testadas, o óleo essencial de *Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson não aumentou significativamente o tempo de imobilidade, nem diminuiu o tempo de latência para a imobilidade no Teste da Suspensão pela Cauda, não apresentando, assim, atividade do tipo antidepressiva.
- No Teste do Campo Aberto nenhuma diferença significativa foi observada entre as doses testadas deste óleo essencial e o grupo controle, excluindo qualquer interferência na atividade motora ou motivacional.
- Para o estudo mais detalhado do perfil da atividade comportamental do óleo essencial de *Cananga odorata*, seria importante a detecção de efeito do tipo antidepressivo por via oral, o que pode acontecer com a realização de estudos que testem uma maior amplitude de doses.

6. Referências Bibliográficas

ADAMS, R.P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectroscopy**. Allured, Carol Stream, Illinois, 2007. 804 p.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. **American Psychiatric Association**, 349. Washington, DC, 2002.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, n.4, p.233-242, 2001.

CRAVEIRO, A.A.; FERNANDES, A.G.; ANDRADE, C.H.S.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W.; MACHADO, M.I.L. **Óleos essenciais de plantas do nordeste**. 1.ed., Fortaleza: Edições UFC, 1981.

FERREIRA, F.G. **Avaliação das atividades ansiolítica e antidepressiva dos óleos essenciais de *Mentha piperita* L. e *Cananga Odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson em camundongos, por via inalatória**. 2010. Tese (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2010.

HENDLEY, E.D.; SNYDER, S.H. Relationship between the action of monoamine oxidase inhibitors on the noradrenaline uptake system and their antidepressant efficacy. **Nature**, ed.220, v.174, 1968.

KAPUR, S.; MANN, J.J. Role of the dopaminergic system in depression. **Biological Psychiatry.**, v.32, p.1-17, 1992.

KLIETHERMES, C. L. Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure. **Neuroscience & biobehavioral reviews.**, v.28, p.837-850, 2005.

LEBOEUF, M.; CAVÉ, A.; BHAUMIK, P.K.; MUKERJEE, R. The phytochemistry of the Annonaceae. **Phytochemistry.**, v.21, n.12, p.2783-2813, 1982.

MANN, J.J. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. **Neuropsychopharmacology.**, v.21, p.99-105, 1999.

PASSOS, C.S.; ARBO, M.D.; RATES, S.M.K.; POSER, G.L. Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Brazilian Journal of Pharmacognosy.**, v.19, p.140-149, 2009.

PAUWELS, P.J. Diverse signaling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. **Biochem. Pharmacol.**, v.60, p.1743-1750, 2000.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European journal of pharmacology.**, v.463, p.3-33, 2003.

RODGERS, R.J.; CAO, B.J.; DALVI, A.; HOLMES, A. Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.30, p.289-304, 1997.

SNYDER, S. Drugs and the Brain. **Scientific American Books Inc.**, New York, 1986.

SOUZA, F.G.M. Tratamento da depressão. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.21, p. 18-23, 1999.

STÉRU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology.**, v.85, p.367-370, 1985.

URANI, A.; CHOURBAJI, S.; GASS, P. Mutant mouse models of depression: Candidate genes and current mouse lines. **Neuroscience & biobehavioral reviews.**, v.29, p.805-828, 2005.

VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, D.J. A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. **Journal of Chromatography A.**, v.11, p.463-471, 1963.

WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open field test: a critical review. **Psychol. Bull.**, v.83, p.482-504, 1976.

WILLNER, P. The validity of animal models of depression. **Psychopharmacology.**, v.83, p.1-16, 1984.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Burden of disease: DALYs, 2004.

Disponível em:

<www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf>. Acesso em 26 out. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Mental Health “Depression”, 2006.

Disponível em:

<www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en>. Acesso

em 26 out. 2010.