



PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Estudo psicobiológico de óleo essencial de espécies de Citrus (Rutaceae)

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF: 67714200006	Nome: Renata Pereira Limberger
Telefone: (51) 3308-5297	E-mail: renataplimberger@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
-------	--

É um estudo internacional? Não

■ Equipe de Pesquisa

CPF	Nome
81146680082	Carolina Baptista Menezes

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Estudo psicobiológico de óleo essencial de espécies de Citrus (Rutaceae)

Contato Público

CPF	Nome	Telefone	E-mail
67714200006	Renata Pereira Limberger	(51) 3308-5297	renataplimberger@gmail.com

Contato Renata Pereira Limberger

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema

voluntários não diabéticos

voluntários sem doenças degenerativas

voluntários não usuários de medicação psicotrópica para ansiedade, stress e depressão

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Z73.3	"Stress" nao classificado em outra parte
R46.6	Inquietacao e preocupacao exageradas com acontecimentos "estressantes"
N39.3	Incontinencia de tensao ("stress")
T38.3	Insulina e drogas hipoglicemiantes orais [antidiabeticos]
F06.4	Transtornos da ansiedade organicos
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
Y42.3	Insulina e hipoglicemicos orais (antidiabeticos)
G90.3	Degeneracao multissistematica
F43	Reacoes ao "stress" grave e transtornos de adaptacao
G31.1	Degeneracao cerebral senil, nao classificadas em outra parte
F41.0	Transtorno de panico [ansiedade paroxistica episodica]
F41.1	Ansiedade generalizada
F43.0	Reacao aguda ao "stress"
F43.1	Estado de "stress" pos-traumatico
F43.8	Outras reacoes ao "stress" grave
F43.9	Reacao nao especificada a um "stress" grave

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C10.574	Doenças Neurodegenerativas
C18.452.394.750	Diabetes Mellitus
F01.145.126.350	Depressão
F03.600.300	Transtorno Depressivo
F03.080.931	Transtornos de Estresse Traumático
F01.470.132	ansiedade
F01.145.126.990	Estresse Psicológico
F03.080.725	Transtornos fóbicos
F03.080.931.500	Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos
F03.080	Transtornos de ansiedade

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
G90.3	Degeneracao multissistematica
F43	Reacoes ao "stress" grave e transtornos de adaptacao
F41.1	Ansiedade generalizada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C18.452.394.750	DiabetesMellitus
F01.470.132	Ansiedade
F01.145.126.990	Estresse Psicológico
F01.145.126.350	Depressão
C10.574	Doenças Neurodegenerativas

Tipo de Intervenção: Experimental

Natureza da Intervenção

- Outro inalração de óleo essencial de Citrus

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções
sala aromatizada

Fase

- Fase 1

Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção:

O Grupo placebo se faz necessário para verificação se os resultados obtidos são decorrentes da ação psicológica da percepção olfativa da inalração de aroma agradável.O Grupo controle, grupo sem nenhuma intervenção, se faz necessário para a obtenção dos dados de normalidade.

Desenho:

Voluntários irão permanecer em sala aromatizada durante 60 minutos, 1 vez por semana, durante 8 semanas consecutivas, nas 4 estações climáticas do ano (primavera, verão, outono e inverno). Serão organizados 3 grupos de voluntários (Grupo estudo, Grupo placebo, Grupo controle). O Grupo de estudo inalará a volatilização de óleo essencial de citrus. O Grupo placebo inalará a volatilização de produto sintético com aroma semelhante ao citrus, acetato de octila. O grupo controle inalará a volatilização de soro fisiológico. Serão realizadas coletas de saliva e aplicação de protocolos de psicologia em 5 momentos: no início do estudo, no final do estudo e entre as 4 estações climáticas do ano (primavera-verão, verão-outono, outono-inverno). Na saliva será feita a dosagem de hormônios ligados ao bem estar e ao ciclo circadiano (relógio biológico). Os protocolos de psicologia serão os relacionados à avaliação de estados e sintomas de estresse, ansiedade e depressão.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Avaliação psicobiológica
Melatonina
Cortisol
Óleo essencial de citrus
Ansiedade
Estresse
Linalol
Limoneno

Resumo:

A ansiedade é um dos mais freqüentes distúrbios do sistema nervoso central (SNC). Esta desordem é considerada um significativo problema de saúde pública, afetando um amplo segmento da população e ocasionando grandes gastos relacionados diretamente com os cuidados da doença e hospitalizações ou, indiretamente, como no caso de mortalidades e morbidades (DUPONT et al., 1996; BALLENGER, 2000). O estresse está envolvido na etiologia de inúmeras doenças, incluindo transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade, psicose) (TSIGOS e CHROUSOS, 2002). Nele ocorre a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA) que desencadeia respostas mais lentas e prolongadas, desempenhando um papel crucial na adaptação do organismo ao estresse. Ambos os estados emocionais da ansiedade e estresse, bem como seus sintomas, relacionam-se com a depressão. Recentemente, a indústria farmacêutica tem investido na avaliação da utilização de odores naturais no estado emocional humano, tal como calma, alerta e humor. Óleos essenciais (OE) de diversas plantas têm sido estudados (WEBER e HEUBERGER, 2008). As bases neurais para propriedades psicobiológicas e psicofarmacológicas desses óleos voláteis são conhecidas, visto que os receptores do olfato estão diretamente ligados ao sistema límbico; o que justifica a associação de odores com a emoção. Através deste projeto pretende-se fazer uma avaliação psicobiológica, psicofarmacológica e psicológica em voluntários humanos através dos sintomas dos estados de ansiedade, estresse e depressão, visando auxiliar nos estudos da ação ansiolítica e anti-estresse do OE *Citrus sinensis* (L.) Osbeck e do OE *Citrus aurantium* Lineu absorvidos pela via inalatória. Esta avaliação será mediante testes psicológicos - aplicação e análise do Protocolo BAI, Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de LIPP, Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE), Escala de Afeto Positivo e Afeto Negativo (PANAS), General Health Questionnaire (GHQ) - bem como através de coleta e análise no fluido oral dos hormônios melatonina, cortisol, chromogranin A (Cg A), testosterona, leptina, grelina, serotonina, prolactina, hormônio de crescimento (GH), adreno corticotropina (ACTH), neuropeptídeo K (NPK), TNF alfa.

Introdução:

O uso dos OE fundamenta-se nas suas propriedades físico-químicas, organolépticas (sabor e gosto) e aromáticas (nota perfumística ou olfativa) (FROCHOSO, 2004; BORRULL, 2012). São empregados como aromas, fragrâncias, fixadores de fragrâncias, em composições farmacêuticas e comercializados na sua forma bruta ou beneficiada, fornecendo substâncias purificadas como o limoneno, citral, citronelal, eugenol, mentol, safrol, linalol (SILVA-SANTOS et al., 2006). Na última década, a indústria farmacêutica tem investido na avaliação da utilização de odores naturais, como os OE, no estado emocional, tais como calma, alerta e humor (WARRENBURG, 2005; MARTIN, 2006; PERRY e PERRY, 2006; EDRIS, 2007; HOWARD et al., 2008; WEBER e HEUBERGER, 2008; HERZ, 2009; IBARRA et al., 2010; CASES et al., 2011; KASPER, 2013; SAYEED et al., 2014). Muitas das bases neurais para as propriedades psicofarmacológicas desses OE são conhecidas, visto que os receptores do olfato estão diretamente ligados ao sistema límbico do SNC, o que justifica a associação de odores com a emoção (BAGETTA et al., 2010; HEUBERGER et al., 2010; UMEZU, 2006, 2012; HORII et al., 2013; LV et al., 2013). Vários resultados de investigações indicam o potencial terapêutico de OE ou isolados dos extratos destes. O OE obtido das cascas das frutas de *C. aurantium* teve suas propriedades ansiolíticas demonstradas (CARVALHO-FREITAS e COSTA, 2002; PULTRINI et al., 2006). Este OE é popularmente empregado para curar ou aliviar insônia, tratar nervosismo, ansiedade e histeria, e as flores são utilizadas com fins sedativos (SANTOS et al., 1988; SANGUINETTI, 1989; VASQUEZ et al., 1997; LEHRNER et al., 2000, AKHLAGHI et al., 2011). Em camundongos, a inalação de OE de limão, *Citrus limon* (KOMIYA et al., 2006), a administração do OE de Rosa centifolia (UMEZU, 1999; UMEZU et al., 2002) e a administração de OE de *Passiflora incarnata* (DHAWAN et al., 2001; MIRODDI et al., 2013) também demonstraram efeito ansiolítico. GARGANO (2007) estudou os efeitos ansiolítico e sedativo dos OE das cascas dos frutos de *Citrus latifolia* Tanaka (limão Tahiti), *Citrus reticulata* Blanco (tangerina) e *C. aurantium* em camundongos. O OE de néroli, obtido por arraste de vapor das flores de *C. aurantium*, cujos componentes majoritários eram o limoneno (97,83%) e o mirceno (1,43%), demonstrou ter efeito ansiolítico em animais gerbils (*Meriones unguiculatus*, também chamados de "ratos do deserto"), quando estes foram submetidos à sua inalação, sendo que este efeito ansiolítico do OE néroli foi superior ao do medicamento Xanax, cujo princípio ativo é o BZP alprazolam (CHEN et al., 2008). Relevantes também, foram os resultados obtidos por LEITE et al. (2008), relativos à diminuição da ansiedade em ratos submetidos à inalação do OE de *C. aurantium* rico em limoneno e mirceno. A ação ansiolítica do OE de *C. sinensis* foi estudada mediante ensaios com pacientes, que inalaram este aroma na antecâmara de consultório dentário (LEHRNER et al., 2000; LEHRNER et al., 2005; KRITSIDIMA et al., 2010). LEHRNER e colaboradores (2005) demonstraram que a inalação deste OE, com composição química de 95,3% de limoneno e 1,88% de mirceno, provocou a redução da ansiedade, o aumento do estado de alerta, o aumento do estado de calma e a melhoria do humor dos pacientes. Tal constatação foi feita através dos testes psicológicos de avaliação da ansiedade ("State-Trait Anxiety Inventory", inventário do estado de ansiedade) e do humor ("Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen", questionário multidimensional de humor). GOES e colaboradores (2012) em experimentos com voluntários humanos que inalaram OE *C. sinensis*, com composição química contendo 54,48% de limoneno, constataram a diminuição do estado de ansiedade através de testes fisiológicos e psicológicos. FATURI e colaboradores (2010) em seus estudos com ratos, obtiveram resultados de ação ansiolítica após a inalação do OE de *C. sinensis*, contendo limoneno (97,66%), mirceno (1,11%) e linalol (0,28%), dentre os seus componentes. LIMA e colaboradores (2013) direcionaram seus estudos para a inalação do isômero óptico (R)-(+)-limoneno por camundongos, obtendo resultados da ação ansiolítica deste componente químico presente no OE de *C. sinensis*. A ação ansiolítica do OE de *C. sinensis*, constatada através da redução do nível de COR no fluido oral de crianças em idades de 6 a 9 anos, foi estudada por JAFARZADEH e colaboradores (2013), mediante a inalação deste OE. A composição química do OE estudado incluía 3% de mirceno, 92% de limoneno, além de linalol, alfa-pineno, beta-pineno, ocimeno, geraniol e outros em menor percentagem. O linalol encontra-se na composição de muitos OE e tem sido amplamente estudado. Ele pode estar presente em óleos cítricos, sendo que é um dos majoritários do óleo de lavanda. Vários estudos têm demonstrado em seus resultados os efeitos do OE de lavanda (SHAW et al., 2007) e do linalol no SNC. Quando inalado, o linalol apresenta ação ansiolítica, de alívio da tensão emocional (YAMADA et al., 2005), efeito sedativo e anticonvulsivante (LINCK et al., 2009). A ação ansiolítica do linalol também foi demonstrada pela administração tanto por via oral como por via intraperitoneal em camundongos (ELISABETSKY et al., 1995; BARROS e ELISABETSKY, 1996; ELISABETSKY et al., 1999; LINCK et al., 2010). Em 2010, um laboratório da Alemanha registrou e lançou no mercado o medicamento Silexan®, cuja composição de cada cápsula varia de 80 mg ou 160 mg de OE de lavanda *Lavandula officinalis*, contendo como principais constituintes o linalol e o acetato de linalila (Silexan®, register 2009). Os resultados das investigações evidenciaram a ação ansiolítica deste medicamento, ao ser ingerida 01 (uma) cápsula diariamente por período de 14 dias consecutivos (KASPER, 2013), demonstrando que Silexan® é tão eficaz quanto o benzodiazepínico (BDZ) Lorazepam, em adultos com desordem de ansiedade generalizada (WOELK e SCHLÄFKE, 2010; KASPER, 2013). No estudo de SCHUWALD et al. (2013) foi demonstrado que o Silexan®, atua de forma semelhante ao medicamento pregabalina, inibindo o influxo de cálcio nos neurônios pré-sinápticos do hipocampo. Deste modo eles indicam seu uso clínico por via oral para tratar ansiedade. A ação ansiolítica do Silexan® não se caracteriza como a ação de um BDZ, o que pode explicar a ausência de tolerância, dependência e síndrome de abstinência pelo OE de lavanda (SILENIEKS et al., 2013). UEHLEKE et al. (2012), em seus resultados, constataram a ação do Silexan® também em situações de estresse pós-traumático, vindo ao encontro da investigação de TODA e MORIMOTO (2008), relativa à redução do estresse em voluntários humanos quando submetidos à inalação do óleo essencial de lavanda (*Lavandula officinalis*). Uma das hipóteses do mecanismo da ação ansiolítica do OE de *Lavandula officinalis* sustentam que este OE, através de seus componentes, é uma potente droga ansiolítica, semelhante ao fármaco pregabalina, que reduz o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos em neurônios hiperexcitados, reduzindo desta forma a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato (SIMONNET, 2008; CARRASCO et al., 2013; CASTRO et al., 2013). TODA e MORIMOTO (2008) constataram a redução do estresse em voluntários humanos, através da medição do hormônio COR no fluido oral, quando estes voluntários foram submetidos à inalação do OE de lavanda (*Lavandula officinalis*). O estudo experimental submetia os voluntários a uma situação de estresse e imediatamente após, à inalação de um papel embebido com o OE durante 10 min. Mesmo sugerindo a necessidade de aprofundamento nas investigações, os autores concluíram que o OE de lavanda apresenta um efeito de alívio do estresse. Os resultados de investigações mostram que alguns constituintes químicos dos OE possuem ação diferenciada de acordo com a sua quiralidade, ou seja, além da sensibilidade olfativa de fragrância diferenciada, os isômeros ópticos atuam distintamente em relação à ansiedade (PADRAYUTTAWAT et al., 1997; SMITH, 2009). NÖLDNER e colaboradores (2011) atribuem a ação terapêutica do

medicamento ansiolítico Silexan®, aos componentes quirais (R)-(-)-linalol e (R)-(-)-acetato de linalila, presentes majoritariamente no OE de lavanda (*Lavandula angustifolia*, sinônimo de *Lavandula officinalis*). Os efeitos fisiológicos da inalação dos isômeros quirais (R)-(-)-linalol e (S)-(+)-linalol, separadamente, foram estudados por HÖFERL e colaboradores (2006) através dos parâmetros de avaliação do estresse. O estudo submeteu voluntários humanos a estes componentes em concentração inferior ao limite de detecção olfativa no ar inspirado, assim eles não percebiam o que estavam inalando. Durante a sessão de teste, os voluntários não foram informados sobre qual dos componentes e em que momento estavam sendo expostos a eles, evitando assim influências subjetivas de suas expectativas. Os resultados indicaram claramente que ambos os isômeros exercem efeitos no sistema endócrino, com a redução do nível do COR no fluido oral, demonstrando um relaxamento. Neste estudo o isômero (S)-(+)-linalol demonstrou ser um agente ativador, quando avaliado frente à atividade eletrodérmica, aumentando o estado de alerta; e o isômero (R)-(-)-linalol demonstrou ser um agente de relaxamento, quando avaliado frente à frequência cardíaca, provocando o alívio do estresse. Em outros estudos CHIOCA e colaboradores (2013a, 2013b) observaram o efeito ansiolítico do OE de *Lavandula angustifolia*, rico em linalol e acetato de linalila, mesmo em camundongos com anosmia, ou seja, sem a percepção olfativa, levando à conclusão de que sua ação dá-se sem levar em conta a sensação aromática. NAKAMURA e colaboradores (2009) em relação ao (R)-(-)-linalol, e YAMAMOTO e colaboradores (2013) em relação ao (S)-linalol, avaliaram o efeito da sua inalação em ratos submetidos ao estresse por isolamento durante 2 hs (detalhes na Tabela 4). Constataram alterações de parâmetros hormonais (corticotestona e adrenocorticotrófico), sanguíneos (glóbulos brancos, neutrófilos, linfócitos) e de genes ligados ao estresse, indicando sua diminuição, entretanto em ambos os estudos não foi detectado a redução do nível da CORT plasmática. LIMA e colaboradores (2013) sugerem que o isômero quiral (R)-(+)-limoneno pode ser utilizado, através da inalação, como agente ansiolítico em camundongos. HEUBERGER e colaboradores (2001) demonstraram, através dos resultados dos testes em humanos, que tanto a inalação do (R)-(+)-limoneno como do (S)-(-)-limoneno provocam um leve aumento da pressão arterial sistólica, contudo somente o (R)-(+)-limoneno alterou o estado de alerta e de humor, o que foi atribuído também ao seu aroma agradável, segundo o critério de avaliação dos voluntários submetidos ao estudo. A busca do mecanismo neurológico desta ação está em investigação, sendo que os efeitos ansiolíticos poderiam ser devido a uma interação dos componentes do OE atuando em diferentes sistemas de neurotransmissores (BRADLEY et al., 2007). BAGETTA e colaboradores (2010) estudaram neurofarmacologicamente a ação do OE de bergamota (*Citrus bergamia* Risso) nos sintomas de ansiedade induzida por estresse, transtornos leves de humor e dor do câncer. Eles constataram que este OE é capaz de interferir no hipocampo dos mamíferos, na plasticidade sináptica normal e patológica. A neuroproteção foi observada no decorrer de uma isquemia cerebral e dor. Estes autores associam estes efeitos aos componentes do OE, entre eles o linalol e o acetato de linalila. BASTARD e TIRAN (2009) relatam que a ansiedade pré-natal tem sido associada a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno, podendo afetar o desenvolvimento fetal e psicológico da criança. Os tratamentos convencionais são baseados em técnicas de psicoterapia e medicamentos psicoativos, sendo que os medicamentos ansiolíticos BZP foram encontrados no leite materno, e foram associados à sedação e à hipotermia de bebês. Os autores sugerem a utilização dos OE, através da inalação e massagem, os quais demonstraram resultados de melhora significativa na redução da ansiedade. Outra vantagem é que as parturientes não veem na utilização dos OE, o estigma negativo associado às drogas psicoativas. WOLFFENBÜTTEL (2014) demonstrou a ação ansiolítica e sedativa do OE de *Citrus sinensis* rico em R-(+)-limoneno através da inalação por camundongos. Vários ensaios experimentais em voluntários humanos geraram resultados significativos em relação a diminuir os sintomas de ansiedade, estresse e em gerar sensação de bem-estar. Na Tabela 1 apresentamos uma breve revisão destas publicações, as quais utilizaram OE de *Citrus*, seus componentes linalol e limoneno, *Lavandula officinalis* rica em linalol, em voluntários humanos. O estado emocional de ansiedade e o hormônio metanona (MEL): A ansiedade pode ser definida como "o estado de tensão, apreensão, vago ou difuso, na maioria das vezes acompanhado por sensações fisiológicas desconfortáveis, como aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, entre outros. É estimulada a partir de situações que sinalizem potencialmente um perigo, levando à inquietação" (BRANDÃO, 2004). A ansiedade é uma patologia de ordem da saúde mental que causa sofrimento e elevados custos para a sociedade (DUPONT et al., 1996; BALLENGER, 2000; JAMES et al., 2013). Quanto ao seu tratamento, durante muitos anos os BDZ foram os fármacos de escolha, pois são eficazes no controle de seus sintomas e apresentam a vantagem de oferecerem alívio num curto espaço de tempo. Entretanto, mesmo o uso em curto prazo tem sido associado a efeitos adversos importantes, tais como sedação, comprometimento psicomotor, amnésia anterógrada (incapacidade de formar lembranças de fatos recentes) e ainda dependência, caracterizada pela presença de síndrome de abstinência e tolerância (BUFFET-JERROT et al., 1998; SCHMITT e KAPCZINSKI, 2004; SADOCK et al., 2005). Atualmente, as ferramentas terapêuticas disponíveis para tratar ansiedade apresentam efeitos colaterais importantes ou não são eficazes para parte dos pacientes (BALLENGER, 2000; WOELK e SCHLÄFKE, 2010), portanto a avaliação de novos compostos com potencial atividade ansiolítica pode trazer novas alternativas de tratamento mais eficazes e seguras, uma vez que cerca de 43% dos pacientes que apresentam transtornos da ansiedade usam algum tipo de terapêutica complementar (ERNST, 2006). Vários mecanismos neurológicos e hormonais são associados à ansiedade, dentre eles a produção endógena de MEL que é uma substância secretada pela glândula pineal. Esta glândula localiza-se no cérebro, na área imediatamente rostral ao cóliculo superior, no teto do terceiro ventrículo e está envolvida na transdução, ou conversão, do sinal da informação ambiental para o sistema neuroendócrino (AFIFI e BERGMAN, 2008). A glândula pineal secreta as aminas biogênicas serotonina, noradrenalina e MEL. A MEL é sintetizada a partir da serotonina em um modo rítmico, que flutua com o ciclo diário de luz, sendo liberada na corrente sanguínea. Deste modo, sua produção sofre uma variação rítmica ao longo do dia, por isto é considerada um marcador do ciclo circadiano (LEWY et al., 1999; ARENDT et al., 2005; KLERMAN, 2005; PANDI-PERUMAL e CARDINALI, 2007; AFIFI e BERGMAN, 2008; SOUSA NETO e CASTRO, 2008; BEDROSIAN et al., 2013; KIM et al., 2013b). Ela age através da ativação de receptores específicos, sendo que inúmeros dados demonstram outras funções neuroendócrinas, além do ritmo noite-dia. Embora a MEL não possa ser denominada de hormônio do bem-estar, estudos demonstram que sua atividade está relacionada com inúmeras funções ligadas à sensação de bem-estar, humor e saúde neuropsíquica tais como suas atividades ansiolítica, antidepressiva, estabilizadora de humor e sedativa (KOOP et al., 2000; FONSECA e PORTO, 2004; POYARES et al., 2005; GUÉNOLÉ et al., 2011; REITER et al., 2009; HANSEN et al., 2014), além da ação de controle neuroendócrino (ESQUIFINO et al., 2007; LUGO et al., 2010; ETAIN et al., 2011; LUGO, 2011; KIM et al., 2013b). Os estudos na área da saúde mental seguem investigando a MEL, pois verifica-se a alteração de sua secreção rítmica em quase todas as patologias psíquicas de transtorno afetivo sazonal, depressão unipolar, desordem bipolar, comportamento suicida, bulimia, anorexia, esquizofrenia, desordem do pânico e desordem obsessiva compulsiva (PACCHIEROTTI et al., 2001; CUESTA et al., 2013). Estudos apontam também a atuação da MEL na melhora de estados de depressão leve induzidos por estresse crônico (DETANICO et al., 2009; TAN et al., 2013). Estes resultados indicam que a MEL: (a) In vitro, aumenta o número de novos neurônios derivados de células neuronais do hipocampo do adulto; (b) In vitro, aumenta a sobrevivência de células progenitoras neurais e neurônios imaturos pós-mitóticas. Sugerem que a MEL administrada por meio do seu receptor, pode modular a sobrevivência dos neurônios recém-nascidos no hipocampo de adultos, tornando-se a primeira substância exógena com tal especificidade (MIRICK e DAVIS, 2008; KELLEHER et al., 2014). Este efeito neuroprotetor está sendo estudado com resultados positivos em patologias de desordem neurodegenerativa, como a Doença de Alzheimer (HOPPE, 2009), Doença de Parkinson (BASSANI, 2013), cardioprotetor e hepatoprotetor (SANTOS, 2010). KONRATH e colaboradores (2005), demonstraram que a MEL pode atuar no pré-operatório e no pós-operatório devido às suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias, e também no tratamento da insônia (ZHDANOVA et al., 2001). Em relação à toxicidade, a utilização de MEL exógena sugere efeitos antioxidante, aterogênico, atóxico, não-mutagênico (ANISIMOV, 2003). Outro estudo demonstra que o pré-tratamento com MEL impede a toxicidade induzida na espermatogênese, o que poderia ser usado conjuntamente como suplemento para proteger as pessoas submetidas à quimioterapia, protegendo-as dos efeitos colaterais de toxicidade reprodutiva (CHABRA et al., 2014). A MEL é sintetizada a partir do aminoácido triptofano. A enzima triptofano hidroxilase (TH) converte o triptofano, ativamente transportado através da membrana celular, em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Na pineal, esta etapa seria o fator limitante na biossíntese de serotonina. A 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5-HTPD) remove o grupo alfa-carboxil terminal do 5-HTP e o transforma em serotonina (5-hidroxitriptamina). A N-acetiltransferase (NAT) catalisa a transferência do grupo acetil para a serotonina a partir do acetil-CoA, resultando na formação da N-acetilserotonina (NAS). A enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT) catalisa a reação de conversão do NAS em MEL (N-acetil-metoxitriptamina). Esta enzima seria o fator limitante na produção da MEL. Nesta rota de biossíntese da melatonina, a síntese da serotonina a partir do triptofano é estimulada pela luz, no entanto a atividade da enzima N-acetiltransferase (NAT) é estimulada pela ausência de luz, o escuro (REITER, 1991; BOUTIN et al., 2005; PANDI-PERUMAL et al., 2006; MAGANHIN et al., 2008). Nos humanos, a produção endógena de MEL atinge o seu valor plasmático

máximo entre 02:00 h - 03:00 h (da madrugada), declinando ao longo do dia (MOCHEGIANI et al., 1998; SIMONNEAUX e RIBELAYGA, 2003; CORBALAN-TUTAU et al., 2014). O estado emocional de estresse e o hormônio cortisol (COR): O estresse é um estado emocional que pode ser definido por: "situações onde as exigências excedem a capacidade adaptativa de um organismo, gerando mudanças psicológicas e biológicas, o que por sua vez, aumenta o risco do desenvolvimento de um estado de doença" (COHEN et al., 1997). É considerado uma patologia da área da saúde mental com significativa importância (SOARES e ALVES, 2006). No estresse, neurônios do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo secretam o hormônio liberador de corticotropina (CRH). A CRH estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na glândula hipófise (pituária) anterior, além de outros neurohormônios e peptídeos cerebrais, como beta-endorfinas e prolactina. O ACTH age na glândula adrenal, localizada na parte superior dos rins, desencadeando a síntese e a secreção de glicocorticóides (principalmente o COR em humanos) pelo córtex da supra-renal (TSIGOS e CHROUSOS, 2002; CARRASCO e VAN DE KAR, 2003; ALGHASHAM e RASHEED, 2014). Na Figura 3 apresentamos uma ilustração dos órgãos envolvidos na produção do COR, onde o sistema HPA (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) regula a secreção de COR / CORT da glândula adrenal como uma resposta fisiológica ao estresse (NICOLAU, 2010). Desta forma o COR é considerado um hormônio marcador do estado de estresse, sendo avaliado no fluido oral, soro e plasma, em voluntários humanos, em investigações que o relacionam com a qualidade do sono e comportamentos em crianças (KIRSCHBAUM et al., 1993; KELLER, 2006; HELLHAMMER et al., 2009; SCHER et al., 2010) e em animais após ensaios de estresse crônico ou agudo (SUTOH et al., 2013; BERGAMINI et al., 2014). O COR também apresenta variação de concentração plasmática de acordo com a hora do dia, podendo ser usada como marcador do ciclo circadiano (KLERMAN, 2005; PEREIRA et al., 2009; CORBALAN-TUTAU et al., 2014). Interrelações hormonais [melatonina, cortisol, chromogranin A (Cg A), testosterona, leptina, grelina, serotonina, prolactina, hormônio de crescimento (GH), adrenocorticotropina, (ACTH), neuropeptído K (NPK), TNF alfa, interleucina 2 (IL 2), interleucina 6 (IL 6), interleucina 10 (IL 10)]: Inúmeros são os estudos que procuram esclarecer a interrelação entre os hormônios que possuem ligação com o ciclo circadiano, pois estes estão interligados de uma forma harmônica e estável, bem como as suas influências nos aspectos psiquiátricos e psicológicos no ser humano (DOBROW et al., 2002; JURUENA, et al., 2007; SUGIMOTO et al., 2009). Deste modo as suas alterações e variações afetam o organismo como um todo, incluindo o desequilíbrio que leva a obesidade. Alguns destes hormônios e transmissores são: melatonina, cortisol, chromogranin A (Cg A), testosterona, leptina, grelina, serotonina, prolactina, hormônio de crescimento (GH), adrenocorticotropina, (ACTH), neuropeptído K (NPK), TNF alfa, interleucina 2 (IL 2), interleucina 6 (IL 6), interleucina 10 (IL 10) (ESQUIFINO et al., 2007; CANO et al., 2008; CANO et al., 2009; ALLISON et al., 2010; CANO et al., 2010; ELLENBERG et al., 2010; LORDELO et al., 2010; LUGO et al., 2010; PURNELL et al., 2010; SCHMID et al., 2010; LUGO, 2011).

TESTES PSICOLÓGICOS:

1- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (PROTOCOLO BAI: sintomas de ansiedade) O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), criada por Aaron Beck, é um questionário de autorrelato com 21 questões de múltipla escolha, utilizada para medir a severidade da ansiedade de um indivíduo. As 21 questões expressam sintomas comuns de ansiedade (como sudorese e sentimentos de angústia) e indagam o quanto indivíduo tem sentido estes sintomas na última semana. Cada questão apresenta quatro possíveis respostas (nada, levemente, moderadamente, severamente). A BAI pode ter um resultado máximo de 63 e as categorias são: 0-7 (grau mínimo de ansiedade), 8-15 (ansiedade leve), 16-25 (ansiedade moderada), e 26-63 (ansiedade severa) (CUNHA, 2001).

2- INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL) (sintomas de estresse) O ISSL tem como objetivo detectar a presença de estresse e identificar a fase do estresse em que a pessoa se encontra, bem como a predominância de sintomas físicos e/ou psicológicos em cada fase. É constituído de três quadros: o primeiro diz respeito aos sintomas apresentados nas últimas 24 horas – fase de alerta (Q1); o segundo é relativo aos sintomas experimentados na última semana – fases de resistência e quase-exaustão (Q2); e o terceiro se refere aos sintomas apresentados no último mês – fase de exaustão (Q3). É composto por 53 itens, sendo 34 de natureza somática e 19 de natureza psicológica. A avaliação clínica pode ser feita através das tabelas percentuais padronizadas do teste. Nesta perspectiva, se qualquer um dos escores brutos atingir os limites pré-determinados (maior que 6 em Q1, maior que 3 em Q2, maior que 8 em Q3) pode-se constatar a presença de estresse. A fase de alerta é denominada como o primeiro momento em que o sujeito vivencia eventos estressores, onde a energia para o enfrentamento destas situações vem da produção de adrenalina. Nesta fase considera-se que o estresse ainda não traz malefícios físicos e psicológicos graves. Na fase de resistência entende-se que o estresse persistiu, exigindo que o sujeito continue enfrentando os estressores, tentando estabelecer a homeostase interna. Caso a frequência ou a intensidade do estresse persista ainda mais, o sujeito passa para a fase de quase-exaustão, na qual o estresse pode preceder o adoecimento do sujeito. A exaustão, última fase do modelo quadifásico de estresse, é considerada a mais nociva, pois compreende o momento em que há o aumento da probabilidade do aparecimento de doenças físicas e psíquicas (LIPP, 2000).

3- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO E ESTADO – IDATE Este inventário é composto por duas escalas, cada uma com 20 questões que medem separadamente ansiedade estado e ansiedade traço. Na ansiedade estado, as perguntas referem-se à como a pessoa se sente no momento em que a avaliação está sendo feita; as perguntas da ansiedade traço representam como a pessoa sente-se normalmente. As respostas indicam os níveis de ansiedade nestes dois contextos por meio de uma escala Likert de quatro pontos que varia de nenhum pouco a muito. Quanto maior o escore, maior o nível de ansiedade. A versão brasileira apresenta alfas de Cronbach de .89 para a escala de ansiedade estado e .88 para ansiedade traço (PASQUALI et al., 1994). Recentemente foi validada uma versão reduzida do IDATE (FIORAVANTI-BASTOS et al., 2011).

4- ESCALA DE AFETO POSITIVO E AFETO NEGATIVO – PANAS Esta escala, adaptada ao Brasil, consiste em 20 descritores para cada categoria de afeto: positivo (p. ex. entusiasmado; = .88) e negativo (p.ex. medroso; = .86). Por meio de uma escala Likert de cinco pontos variando entre muito pouco ou nada até extremamente, os participantes devem avaliar o grau em que vivenciaram estes afetos ultimamente. Os escores para afeto positivo e afeto negativo são gerados separadamente, sendo que quanto maior o escore, maior é o relato do afeto (GIACOMONI e HUTZ, 1997).

5- GENERAL HEALTH QUESTIONNAIRE (GHQ) Este instrumento é uma escala de 60 itens, que avalia a saúde mental de adultos não-clínicos através de uma escala de Likert de quatro pontos. A pontuação geral, que é a finalidade do presente estudo, pode ser usado como um indicador de bem-estar psicológico (SARRIERA et al., 1996). Quanto maior a pontuação (máximo de 240), pior é a avaliação de sensação de bem-estar psicológico do indivíduo. O GHQ-60 foi originalmente desenvolvido por GOLDBERG (1976) e foi validado no Brasil por PASQUALI (1994a), o que mostra uma boa consistência interna com um alfa global coeficiente de 0,95.

Hipótese:

A inalação sistemática de óleo essencial de Citrus pode alterar os sintomas dos estados emocionais de ansiedade, estresse e depressão, através da alteração de hormônios relacionados ao ciclo circadiano e afins.

Objetivo Primário:

Avaliar a influência da inalação do OE Citrus sinensis (L.) Osbeck (elevado teor de limoneno) e do OE Citrus aurantium Lineu (elevado teor de linalol e acetato de linalila) no perfil psicobiológico, psicofarmacológico e psicológico, nos sintomas relacionados a ansiedade, ao estresse e a depressão, em voluntários humanos.

Objetivo Secundário:

1- Avaliar o perfil psicológico de voluntários expostos por via inalatória ao OE Citrus sinensis (L.) Osbeck (elevado teor de limoneno) e OE Citrus aurantium Lineu (elevado teor de linalol e acetato de linalila) através do PROTOCOLO BAI (sintomas de ansiedade) e INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL) (sintomas de estresse), INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO E ESTADO – IDATE (sintomas de ansiedade), ESCALA DE AFETO POSITIVO E AFETO NEGATIVO – PANAS (sintomas de afeto) e GENERAL HEALTH QUESTIONNAIRE (sintomas de bem estar psicológico).

2- Quantificar hormônios ligados ao ciclo circadiano (relógio biológico) e às variáveis psicológicas e comportamentais, no fluido oral de voluntários expostos por via inalatória ao OE Citrus sinensis (L.) Osbeck (elevado teor de limoneno) e OE Citrus aurantium Lineu (elevado teor de linalol e acetato de linalila), através de metodologia de imunoensaio Luminex®. Os hormônios são os seguintes: melatonina, cortisol, chromogranin A (Cg A), testosterona, leptina, grelina, serotonina, prolactina, hormônio de crescimento (GH), adrenocorticotropina, (ACTH), neuropeptído K (NPK), TNF alfa, interleucina 2 (IL 2), interleucina 6 (IL 6), interleucina 10 (IL 10).

Metodologia Proposta:

Voluntários irão permanecer em sala aromatizada durante 60 minutos, 1 vez por semana, durante 8 semanas consecutivas, nas 4 estações climáticas do ano (primavera, verão, outono e inverno). Serão organizados 3 grupos de voluntários (Grupo estudo, Grupo placebo, Grupo controle). O Grupo de estudo inalará a volatilização de óleo essencial de citros. O Grupo placebo inalará a volatilização

de produto sintético com aroma semelhante ao citrus, acetato de octila. O grupo controle inalará a volatilização de soro fisiológico. Serão realizadas coletas de saliva e aplicação de protocolos de psicologia em 5 momentos: no início do estudo, no final do estudo e entre as 4 estações climáticas do ano (primavera-verão, verão-outono, outono-inverno). Na saliva será feita a dosagem de hormônios ligados ao bem estar e ao ciclo circadiano (relógio biológico). Os protocolos de psicologia serão os relacionados à avaliação de estados e sintomas de estresse, ansiedade e depressão. Os hormônios que serão dosados no fluido oral são: melatonina, cortisol, chromogranin A (Cg A), testosterona, leptina, grelina, serotonina, prolactina, hormônio de crescimento (GH), adrenocorticotropina, (ACTH), neuropeptídeo K (NPK), TNF alfa, interleucina 2 (IL 2), interleucina 6 (IL 6), interleucina 10 (IL 10). Os protocolos de psicologia que serão aplicados são: INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (PROTOCOLO BAI: sintomas de ansiedade), INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL) (sintomas de estresse), INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO E ESTADO – IDATE, ESCALA DE AFETO POSITIVO E AFETO NEGATIVO – PANAS, GENERAL HEALTH QUESTIONNAIRE (GHQ).

Critério de Inclusão:

Voluntários: idade 20-40 anos, não usuários de medicação psicotrópica, sem patologias degenerativas, não diabéticos.

Critério de Exclusão:

Voluntários: idade fora da faixa 20-40 anos, usuários de medicação psicotrópica, com patologias degenerativas, diabéticos.

Riscos:

Não há desconforto ou riscos para os voluntários.

Benefícios:

Os benefícios é a possibilidade da utilização de uma aroma natural, com baixo custo e sem efeitos colaterais de dependência e abstinência, para aliviar os sintomas das patologias da área da saúde mental: ansiedade, estresse e depressão.

Metodologia de Análise de Dados:

Os resultados serão analisados por estatísticas descritivas e análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida de teste post hoc de Student-Newman-Keuls. Será utilizado o programa SPSS 20.0 para a análise estatística. O n de 34 em cada grupo (grupo estudo, grupo placebo e grupo controle), visa a estimativa de amostra para comparação de grupos usando teste t, com uma magnitude de 0,80 (razoável), com um alfa de 0,05 e um beta (poder) de 90% (ou seja, B=0,10).

Desfecho Primário:

De acordo com os dados já estudados através da revisão bibliográfica e do desenho experimental aplicado no presente estudo, esperamos que a inalação dos óleos essenciais de Citrus provoquem a redução dos sintomas de ansiedade, de estresse e, por consequencia, de depressão; bem como ocorra a alteração das quantidades dos hormônios relacionados a estes estados emocionais.

Tamanho da Amostra no Brasil: 102

Países de Recrutamento		
País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	102

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:
102

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Grupo placebo	34	inalação de substância sintética com aroma de citrus, acetato de octila (FEMA 2806)
Grupo controle	34	inalação de soro fisiológico
Grupo estudo	34	inalação de óleo essencial de Citrus sinensis (L.) Osbeck e OE Citrus aurantium Lineu

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
cadastramento dos voluntários	01/08/2015	31/08/2015
1ª coleta de fluido oral e aplicação dos protocolos de psicologia	21/09/2015	25/09/2015
aromatização/inalação na primavera	28/09/2015	20/11/2015

2ª coleta de fluido oral e aplicação dos protocolos de psicologia	04/01/2016	08/01/2016
aromatização/inalação no verão	11/01/2016	03/03/2016
3ª coleta de fluido oral e aplicação dos protocolos de psicologia	14/03/2016	18/03/2016
aromatização/inalação no outono	21/03/2016	13/05/2016
4ª coleta de fluido oral e aplicação dos protocolos de psicologia	20/06/2016	24/06/2016
aromatização/inalação no inverno	27/06/2016	19/08/2016
5ª coleta de fluido oral e aplicação dos protocolos de psicologia	22/08/2016	26/08/2016
dosagem dos hormônios no fluido oral	01/09/2016	28/02/2017
avaliação dos protocolos de psicologia	01/09/2016	28/02/2017
análise dos resultados, cálculo estatístico, conclusões e publicação dos resultados	01/03/2017	30/06/2017

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
coletores de fluido oral (Salivettes)	Outros	R\$ 500,00
Inibidor de protease	Outros	R\$ 200,00
Protocolos de psicologia	Outros	R\$ 200,00
material diverso (cópias, luvas, ponteiros, etiquetas)	Outros	R\$ 300,00
Kits de análises para imunoensaio	Outros	R\$ 1.000,00
Acetato de octila (substância placebo)	Outros	R\$ 200,00
Total em R\$		R\$ 2.400,00

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

Os óleos essenciais de Citrus sinensis e de Citrus aurantium foram doados pela empresa Laszlo Ltda. Os aromatizadores cerâmicos foram doados pela empresa ViaAroma Ltda.

Bibliografia:

ADAMS, R.P. Identification of Essential Oil Component by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, Carol Stream: Allured Publ., New York, 2007, 804p. AFIFI, A.K.; BERGMAN, R.A. Neuroanatomia Funcional: Texto e Atlas. Roca, São Paulo, 2ª ed, 2008, 526 p. AIT-BELGNAOUI, A.; DURAND, H.; CARTIER, C.; CHAUMAZ, G.; EUTAMENE, H.; FERRIER, L.; HOUEAU, E.; FIORAMONTI, J.; BUENO, L.; THEODOROU, V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. Psychoneuroendocrinology, v. 37, p. 1885–1895, 2012. AKHLAGHI, M.; SHABANIAN, G.; RAFIEIAN-KOPAEI, M.; PARVIN, N.; SAADAT, M.; AKHLAGHI, M. Flor de Citrus aurantium e Ansiedade Pré-Operatória. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 61, p. 702-712, 2011. ALAMILI, M.; BENDTZEN, K.; LYKKESFELDT, J.; ROSENBERG, J.; GÖGENUR, I. Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model. Journal of Critical Care, v. 29, p. 184.e9–184.e13, 2014. ALGHASHAM, A.; RASHEED, N. Stress-mediated modulations in dopaminergic system and their subsequent impact on behavioral and oxidative alterations: An update. Pharmaceutical Biology, v. 52, p.368-377, 2014. ALLINGER, N.L.; CAVA, M.P.; JONGH, D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. Química Orgânica, editora Guanabara Dois, RJ, 2ª ed., 1976, 961 p. ALMEIDA, A.A.C.; CARVALHO, R.B.F.; SILVA, O.A.; SOUSA, D.P.; FREITAS, R.M. Potential antioxidant and anxiolytic effects of (+)-limonene epoxide in mice after marble-burying test. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, v. 118, p. 69–78, 2014. ALMEIDA, E.R.; RAFAEL, K.R.O.; COUTO, G.B.L.; ISHIGAMI, A.B.M. Anxiolytic and Anticonvulsant Effects on Mice of Flavonoids, Linalool, and -Tocopherol Presents in the Extract of Leaves of Cissus sicyoides L. (Vitaceae). Journal of Biomedicine and Biotechnology, p. 1-6, 2009. Article ID 274740, doi:10.1155/2009/274740. ALMEIDA, M.C.S.; ALVES, L.A.; SOUZA, L.G.S.; MACHADO, L.L.; MATOS, M.C.; OLIVEIRA, M.C.F.; LEMOS, T.L.G. Flavonoides e outras substâncias de Lippia sidoides e suas atividades antioxidantes. Química Nova, v. 33, p. 1877-1881, 2010. AMMAR, A.H.; BOUJAJILA, J.; LEBRIHI, A.; MATHIEU, F.; ROMDHANE, M.; ZAGROUBA, F. Chemical composition and in vivo antimicrobial and antioxidant activities of Citrus aurantium L. flowers essential oil (neroli oil). Pakistan Journal of Biological Sciences, v. 15, p. 1034-1040, 2012. ANISIMOV, V.N. Effects of Exogenous Melatonin, A Review. Toxicologic Pathology, v. 31, p. 589–603, 2003. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Brasil. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Brasil – Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 2, de 15 de janeiro de 2007. Anexo: Regulamento Técnico sobre Aditivos Aromatizantes, 2007. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Brasil – Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos, 2012. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Brasil. Consulta Pública nº 29 de 18 de julho de 2013. MERCOSUL/XL SGT Nº 11/P.RES. Nº 08/13. Farmacopeia Mercosul: método geral para a determinação de rotação óptica. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de julho de 2013. ARAÚJO, E.F.; QUEIROZ, L.P.; MACHADO, M.A. What is Citrus? Taxonomic implications from a study of cp-DNA evolution in the tribe Citreae (Rutaceae subfamily Aurantioideae). Organisms diversity and evolution, v. 3, p. 55-62, 2003. yARENDT, J.; SKENE, D. J. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Medicine Reviews, v.9, p.25-39, 2005. ASSIS, V.R. Relação entre os níveis plasmáticos de corticosterona e testosterona no comportamento vocal e territorial no Sapo Martelo (Hypsiboas faber). Dissertação de Mestrado, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2010, 97p. AUCHEWSKI, L.; ANDREATINI, R.; GALDURÓZ, J.C.F.; LACERDA, R.B. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 26, p. 24-31, 2004. AZIMOVA, S.S.; GLUSHENKOVA, A.I.; VINOGRADOVA, V.I. Lipids, Lipophilic Components and Essential Oils from Plant Sources. Springer Science & Business Media, 2012, 992 p. BACZEK, T.; OLEZKA, I.; KONIECZNA, L.; KOWALSKI, P.; PLENIS, A. Biomedical Evaluation of Cortisol, Cortisone, and Corticosterone along with Testosterone and Epitestosterone Applying Micellar Electrokinetic Chromatography. The Scientific World Journal, v. 2012, ID 268120, p. 1-8, 2012. Disponível em: 2012/268120>. Acessado em 20/02/2014. BAGETTA, G.; MORRONE, L.A.; ROMBOLÀ, L.; AMANTEA, D.; RUSSO, R.; BERLIOCCI, L.; SAKURADA, S.; SAKURADA, T.; ROTIROTI, D.; CORASANITI, M.T. Review, Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. Fitoterapia, v. 81, p. 453–461, 2010. BALLENGER, J. C. Anxiety and Depression: Optimizing Treatments. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, v. 2, p. 71-79, 2000. BANDONI, A. L. Los recursos vegetales aromáticos em Latinoamérica: su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata, 2003, 417 p. BARROS, D. M., ELISABETSKY, E. Atividade anticonvulsivante do Linalol em convulsões induzidas por picrotoxina e estricnina. In: Annals of the XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis, pp.120, EDEME, Brazil, 1996. BASSANI, T.B. Efeitos neuroprotetor e tipo-antidepressivo da melatonina em modelo animal de doença de parkinson induzido por rotenona em ratos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal

do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, 2013, 63p. BASTARD, J.; TIRAN, D. Reprint of: Aromatherapy and massage for antenatal anxiety: Its effect on the fetus. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 15, p. 230–233, 2009. BEDROSIAN, T.A.; HERRING, K.L.; WALTON, J.C.; FONKEN, L.K.; WEIL, Z.M.; NELSON, R.J. Evidence for feedback control of pineal melatonin secretion. *Neuroscience letters*, v. 542, p.123-125, 2013. BELL, E.A.; CHARLWOOD, B.V. *Secondary Plant Products: Encyclopedia of Plant Physiology, New Series*, v.8, New York: Springer-Verlag, reprint 1st ed. 1980, 2011, 696 p. BELZUNG, C.; LE PAPE, G. Comparison of different behavioral test situations used in psychopharmacology for measurement of anxiety. *Physiology and Behavior*, v. 56, p. 623-628, 1994. BENNICI, A.; TANI, C. Anatomical and ultrastructural study of the secretory cavity development of *Citrus sinensis* and *Citrus limon*: Evaluation of schizolysigenous ontogeny. *Flora*, v. 199, p. 464-475, 2004. BERGAMASCHI, J.M. Desengraxante verde, uma realidade. *Tratamento de superfície*, v. 168, p. 64-66, 2011. BERGAMINI, M.R.; BERNARDI, M.M.; SUFREDINI, I.B.; CIARAMICOLI, M.T.; KODAMA, R.M.; KABADAYAN, F.; SARACENI, C.H.C. Dentin hypersensitivity induces anxiety and increases corticosterone serum levels in rats. *Life Sciences*, v. 98, p. 96–102, 2014. BHATTACHARYA, S.K.; SEN, P.; RAY, A. *Pharmacology*. Elsevier, India, 2010, 625 p. BICCHI, C.; D'AMATO, A.; RUBIOLO, P. Review, Cyclodextrin derivatives as chiral selectors for direct gas chromatographic separation of enantiomers in the essential oil, aroma and flavour fields. *Journal of Chromatography A*, v. 843, p. 99–121, 1999. BISHT, D.; CHANOTIYA, C.S.; RANA, M.; SEMWAL, M. Variability in essential oil and bioactive chiral monoterpenoid compositions of Indian oregano (*Origanum vulgare* L.) populations from northwestern Himalaya and their chemotaxonomy. *Industrial Crops and Products*, v. 30, p. 422–426, 2009. BIZZO, H.R.; HOVELL, A.M.C.; REZENDE, C.M. OE no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, v. 32, p. 588-594, 2009. BLANCH, G.P.; NICHOLSON, G.J. Determination of the Enantiomeric Composition of Limonene and Limonene-1,2-epoxide in Lemon Peel by Multidimensional Gas Chromatography with Flame-Ionization Detection and Selected Ion Monitoring Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science*, v. 36, p. 37-43, 1998. BLANCHARD, C.D.; GRIEBEL, G.; BLANCHARD, R.J. Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 25, p. 205-218, 2001. BLANCHARD, C.D.; GRIEBEL, G.; POBBE, R.; BLANCHARD, R.J. Review, Risk assessment as an evolved threat detection and analysis process. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 35, p. 991–998, 2011. BLANCO, M.C.S.G.; MING, L.C.; MARQUES, M.O.M.; BOVI, O.A. Influência da temperatura de secagem no teor e na composição química do óleo essencial de menta. *Horticultura Brasileira*, v. 18, p. 901-903, 2000a. BLANCO, M.C.S.G.; MING, L.C.; MARQUES, M.O.M.; BOVI, O.A. Influência da temperatura de secagem no teor e na composição química do óleo essencial de alecrim. *Horticultura Brasileira*, v. 18, p. 903-905, 2000b. BONACCORSI, I.; SCIARRONE, D.; COTRONEO, A.; MONDELLO, L.; DUGO, P.; DUGO, G. Enantiomeric distribution of key volatile components in *Citrus* essential oils. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 21, p. 841-849, 2011. BORRULL, N.C. El perfume del vino como poema químico. *Enovocultura*, nº 15, p. 62-65, 2012. BOURIN, M.; HASCOET, M. The mouse light/dark box test, *European Journal of Pharmacology*, v. 463, p. 55 – 65, 2003. BOUTIN, J.A.; AUDINOT, V.; FERRY, G.; DELAGRANGE, P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *TRENDS in Pharmacology Sciences*, v. 26, p. 412-419, 2005. BOWLES, E.J. The chemistry of aromatherapeutic oils. Allen and Unwin, Australia, 3ª ed, 2003, 236 p. BRADLEY, B. F.; STARKEY, N. J.; BROWN, S. L.; LEA, R.W. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 111, p. 517-525, 2007. BRANDÃO, M.L. As bases biológicas do comportamento: introdução à neurociência, Editora Pedagógica e Universitária, São Paulo, 4ªed, 2004, 223 p. BRITISH PHARMACOPOEIA (BP). *Herbal Drugs*, 3455-3456, London, England, 2011. BUCHBAUER, G.; JIROVETZ, L.; JÄGER, W.; DIETRICH, H.; PLANK, C. Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Zeitschrift für Naturforschung. Teil C: Biochemie, Biophysik, Biologie, Virologie*, v. 46, p. 1067–1072, 1991. BUCHBAUER, G.; ILIC, A. Biological Activities of Selected Mono- and Sesquiterpenes: Possible Uses in Medicine. In: K.G. RAMAWAT, J.M. MERILLON (eds.), *Handbook of Natural Products*. DOI 10.1007/978-3-642-22144-6, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013. v. 5, p. 4109-4159. BUFFET-JERROTT, S. E.; STEWART, S. H.; BIRD, S.; TEEHAN, M. D. An examination of differences in the time course of oxazepam's effects on implicit vs explicit memory. *Journal of Psychopharmacology*, v.12, p.338-347, 1998. BURNETT, K.M.; SOLTERBECK, L.A.; STRAPP, C.M. Scent and mood state following an anxiety-provoking task. *Psychological reports*, v. 95, p. 702–722, 2004. BURNS, E.E.; BLAMEY, C.; ERSER, S.J. An investigation into the use of aromatherapy on intrapartum midwifery practice. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 6, p. 141–147, 2000. BUTJE, A.; REPEDE, E.; SHATTELL, M. Healing scents: An overview of clinical aromatherapy for emotional distress. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, v. 46, p. 46-52, 2008. CABERLOTTO, L.; CARBONI, L.; ZANDERIGO, F.; ANDREETTA, F.; ANDREOLI, M.; GENTILE, G.; RAZZOLI, M. Differential effects of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) inhibition by lithium or selective inhibitors in the central nervous system. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 386, p. 893–903, 2013. CACCIONI, D. R. L.; GUIZZARDI, M.; BIONDI, D. M.; AGATINO, G. R.; RUBERTO, G. Relationship between volatile components of *Citrus* fruit essential oils and antimicrobial action on *Penicillium digitatum* and *Penicillium italicum*. *International Journal of Food Microbiology*, v. 43, p. 73–79, 1998. CAHN, R.S.; INGOLD, S.C.; PRELOG, V. Spezifikation der molekularen Chiralität, *Angewandte Chemie*, v. 78, p. 413–447, 1966. CALIXTO, M.C.; MOURÃO FILHO, F.A.A.; MENDES, B.M.J.; VIEIRA, M.L.C. Somatic hybridization between *Citrus sinensis* (L.) Osbeck and *C. grandis* (L.) Osbeck. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v. 39, p. 721-724, 2004. CALVEZ, J.; FROMENTIN, G.; NADKARNI, N.; DARCEL, N.; EVEN, P.; TOMÉ, D.; BALLEST, N.; CHAUMONTET, C. Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiology and Behavior*, v. 104, p. 675-683, 2011. CANO, P.; CARDINALI, D.P.; LUGO, M.J.R.; MATEOS, M.P.F.; TOSO, C.F.R.; ESQUIFINO, A.I. Effect of a High-fat Diet on 24-Hour Pattern of Circulating Adipocytokines in Rats. *Obesity*, v. 17, p. 1866–1871, 2009. CANO, P.; JIMÉNEZ-ORTEGA, V.; LARRAD, A.; TOSO, C.F.R.; CARDINALI, D.P.; ESQUIFINO, A.I. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrinology*, v. 33, p. 118–125, 2008. CARLILE, E.L.; SHIRACHI, D.Y.; QUOCK, R.M. An anxiolytic-like effect of hyperbaric oxygen in the mouse light/dark exploration test. *Life Sciences*, v. 90, p. 267-271, 2012. CARRASCO, G.A.; VAN DE KAR, L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, v. 463, p. 235-272, 2003. CARRASCO, J.L.; ALVAREZ, E.; OLIVARES, J.M.; REJAS, J. Análisis comparativo de costes del inicio de terapia con pregabalina o ISRS/ISRN en pacientes resistentes a las benzodiazepinas con trastorno de ansiedad generalizada en España. *Actas Españolas de Psiquiatría*, v. 41, p. 164-74, 2013. Disponível em: [/actaspsiquiatria.es/repositorio/15/83/ESP/15-83-ESP-164-174-677858.pdf](http://actaspsiquiatria.es/repositorio/15/83/ESP/15-83-ESP-164-174-677858.pdf). Acessado em 09/02/2014. CARVALHO-FREITAS, M. I. R.; COSTA, M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 25, p.1629-1633, 2002. CASES, J.; IBARRA, A.; FEUILLERE, N.; ROLLER, M.; SUKKAR, S.G. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 4, p. 211–218, 2011. CASTRO, R.J.A.; LEAL, P.C.; SAKATA, R.K. Tratamento da dor em queimados. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 63, p. 149-158, 2013. CASSEL, E.; VARGAS, R.M.F. Experiments and modeling of the Cymbopogon winterianus essential oil extraction by steam distillation. *Journal of the Mexican Chemical Society*, v. 55, p. 57-60, 2006. CAVIGELLI, S.A.; MONFORT, A.; WHITNEY, T.K.; MECHREF, Y.S.; NOVOTNY, M.; MCCLINTOCK, M.K. Frequent serial fecal corticoid measures from rats reflect circadian and ovarian corticosterone rhythms. *Journal of Endocrinology*, v. 184, p. 153–163, 2005. CEN, H.; WINDLER, S.L.; RICE, L.S.; ZHANG, A.; ZHOU, H. Multiplex epitope detection: A new method overcomes limitations of antibody arrays. *Proteomics*, v. 13, p. 1696–1700, 2013. CHABRA, A.; SHOKRZADEH, M.; NAGHSHVAR, F.; SALEHI, F.; AHMADI, A. Melatonin ameliorates oxidative stress and reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Human and Experimental Toxicology*, v. 33, p. 185–195, 2014. CHAOULOFF, F.; DURAND, M.; MORMEDE, P. Anxiety- and activity-related effects of diazepam and chlordiazepoxide in the rat light/dark and dark/light tests. *Behavioural Brain Research*, v. 85, p. 27-35, 1997. CHEN, Y.; WU, H. Programmed cell death involved in the schizolysigenous formation of the secretory cavity in *Citrus sinensis* L. (Osbeck). *Chinese Science Bulletin*, v. 55, p. 2160–2168, 2010. CHEN, Y.-J.; CHENG, F.; SHIH, Y.; CHANG, T.-M.; WANG, M.-F.; LAN, S.-S. Inhalation of Neroli Essential Oil and Its Anxiolytic Effects. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, v. 5, article 13, p. 1-10, 2008. CHENG, S.-S.; LIU, J.-Y.; TSAI, K.-H.; CHEN, W.-J.; CHANG, S.-T. Chemical Composition and Mosquito Larvicidal Activity of Essential Oils from Leaves of Different *Cinnamomum osmophloeum* Provenances. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 4395-4400, 2004. CHEONG, K. W.; TAN, C.P.; MIRHOSSEINI, H.; CHIN, S.T.; MAN, Y.B.C.; HAMID, N.S.A.; OSMAN, A.; BASRI, M. Optimization of equilibrium headspace analysis of volatile flavor compounds of malaysian soursop (*Annona muricata*): Comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry (GC×GC-TOFMS). *Food Chemistry*, v. 125, p. 1481–1489, 2011. CHIOCA, L.R.; ANTUNES, V.D.C.; FERRO, M.M.; LOSSO, E.M.; ANDREATINI, R. Anosmia does not impair the anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice. *Life Sciences*, v. 92, p. 971–975, 2013a. CHIOCA, L.R.; FERRO, M.M.; BARETTA, I.P.; OLIVEIRA, S.M.; SILVA, C.R.; FERREIRA, J.; LOSSO, E.M.; ANDREATINI, R. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice:

Participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 147, p. 412–418, 2013b. CHOI, H.S. Character Impact Odorants of Citrus Hallabong [(C. unshiu Marcov x C. sinensis Osbeck) x C. reticulata Blanco] Cold-Pressed Peel Oil. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, p. 2687-2692, 2003. CITRUSBR, Associação Nacional dos Exportadores de Sucos Cítricos. Suco de laranja brasileiro: na rota da sustentabilidade, 2012, 9 p. COHEN, S.; KESSLER, R.C.; GORDON, L.U. Measuring stress, a guide for health and social scientists. New York, Oxford University Press, 1997, 237 p. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA/Brasil. Resolução RE nº 714. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais, e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 de junho de 2002. CORAZZA-NUNES, M.J.; NOVELLI, V.M.; NUNES, W.M.C.; MOREIRA, A.L.O.R.; CARVALHO, S.A.; MACHADO, M.A. Aurantioideae: a review on taxonomy and phylogeny, with contributions from molecular systematic. *Laranja, Cordeirópolis*, v. 26, p. 359-374, 2005. CORBALAN-TUTAU, D.; MADRIR, J.A.; NICOLÁS, F.; GARAULET, M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiology and Behavior*, v. 123, p. 231-235, 2014. COSTA, C.A.R.A.; CURY, T.C.; CASSETTARI, B.O.; TAKAHIRA, R.K.; FLÓRIO, J.C.; COSTA, M. Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT1A-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BioMedCentral Complementary and Alternative Medicine*, v. 13, p. 1-10, 2013. Disponível em: [/www.biomedcentral.com/1472-6882/13/42](http://www.biomedcentral.com/1472-6882/13/42)>. Acessado em 05/02/2014. COVACI, A.; DONEANU, C.; ABOUL-ENEIN, H.Y.; SCHEPENS, P. Determination of melatonin in pharmaceutical formulations and human plasma by gas chromatography-electron impact mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, v. 13, p. 431-436, 1999. CRAWLEY, J.; GOODWIN, F.K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 13, p.167-170, 1980. CREESE, I., BURT, D.R., SNYDER, S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, v. 192, p. 481–483, 1976. CROTEAU, R. Biosynthesis and catabolism of monoterpenoids. *Chemical Review*, v. 87, p. 929-954, 1987. CRYAN, J.F.; HOLMES, A. The ascent of mouse: advances in modeling human depression and anxiety: review. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, p. 775-790, 2005. CSEKE, L.J.; KAUFMAN, P.B.; KIRAKOSYAN, A. The Biology of Essential Oils in the Pollination of Flowers. *Natural Product Communications*, v. 2, p. 1317-1336, 2007. CUESTA, M.; CERMAKIAN, N.; BOIVIN, D.B. Circadian clock genes and psychiatric. In: SHAW, P.; TAFTI, M.; THORPY, M.J. (ed.). *The Genetic Basis of Sleep and Sleep Disorders*. Cambridge University Press, 2013, p. 351. CUNHA, J.A. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo, 2001. DAS, A.; KAPOOR, K.; SAYEEDPRIYADARSHINI, A.T.; DIKSHIT, M.; PALIT, G.; NATH, C. Immobilization stress-induced changes in brain acetylcholinesterase activity and cognitive function in mice. *Pharmacology Research*, v. 42, p. 213-217, 2000. DAUGHTREY, W.C.; EUTERMOSER, M.; THOMPSON, S.W.; BILES, R.W. A subchronic toxicity study of octyl acetate in rats. *Fundamental And Applied Toxicology*, v. 12, p. 313-320, 1989. DAUGHTREY, W.C.; WIER, P.J.; TRAU, K.A.; BILES, R.W.; EGAN, G.F. Evaluation of the teratogenic potential of octyl acetate in rats. *Fundamental And Applied Toxicology*, v. 13, p. 303-309, 1989a. DETANICO, B.C.; PIATO, A.L.; FREITAS, J.J.; LHULLIER, F.L.; HIDALGO, M.P.; CAUMO, W.; ELISABETSKY, E. Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *European Journal of Pharmacology*, v. 607, p. 121-125, 2009. DEWICK, P. M. Medicinal natural products: A biosynthetic approach. England: John Wiley and Sons, 3ªed., 2009, 539p. DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 78, p. 165–170, 2001. DIAS, F.R.C.; BASTOS, J.M.M.; SAMPAIO, M.F.S.; CAREY, R.J.; CARRERA, M.P. Opposite effects of typical and atypical anti-psychotic drugs on sensitized dopamine receptors: Sub-chronic low dose Olanzapine exposure reverses sensitization but a similar regimen of low dose haloperidol potentiates sensitization effects. *Psychopharmacology*, v. 230, p. 579-588, 2013. DOBROW, ILYSE J., CLAUDIA KAMENETZ, AND MICHAEL J. DEVLIN. "Aspectos Psiquiátricos Da Obesidade Psychiatric Aspects Of Obesity." *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, supl III, p. 63-67, 2002. DOMINGUES, E.T.; TEÓFILO SOBRINHO, J.; POMPEU JÚNIOR, J.; FIGUEIREDO, J.O.; TULMANN NETO, A. Caracterização de onze clones de laranja 'pêra' e seis variedades assemelhadas. *Revista Laranja*, v. 25, p. 111-138, 2004. DUDAREVA, N.; KLEMPEN, A.; MUHLEMANN, J.K.; KAPLAN, I. Biosynthesis, function and metabolic engineering of plant volatile organic compounds, *New Phytologist*, v. 198, p. 16–32, 2013. DUPONT, R. L.; RICE, D. P.; MILLER, L. S. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety*, v. 2, p.167-172, 1996. EDRIS, A.E. Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents: A Review. *Phytotherapy Research*, v. 21, p. 308–323, 2007. ELIEL, E.L.; WILEN, S. Stereochemistry of organic compounds. ed Wiley India Pvt. Limited, 2008, 1286 p. ELISABETSKY, E., SILVA BRUM, L.F., SOUZA, D.O. Anticonvulsant properties of Linalol in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*, v. 6, p. 107-113, 1999. ELISABETSKY, E.; SOUZA, G.P.C.; SANTOS, M. A. C.; SIQUEIRA, I. R.; AMADOR, T. A.; NUNES, D. S. Sedative properties of Linalol. *Fitoterapia*, v. 15, p. 407-414, 1995. ELLOUZE, I.; ABDERRABBA, M.; SABAOU, N.; MATHIEU, F.; LEBRIHI, A.; BOUJILA, J. Season's Variation Impact on Citrus aurantium Folhas Essential Oil: Chemical Composition and Biological Activities Impact. *Journal of Food Science*, v. 77, p. T173-T180, 2012. ERNST, E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*, v. 13, p. 205-208, 2006. ESQUIFINO, A.I.; CANO, P.; JIMENEZ-ORTEGA, V.; FERNANDEZ-MATEOS, P.; CARDINALI, D.P. Neuroendocrine-immune correlates of circadian physiology: studies in experimental models of arthritis, ethanol feeding, aging, social isolation, and calorie restriction. *Endocrinology*, v. 32, p. 1–19, 2007. ETAIN, B.; MILHET, V.; BELLIVIER, F.; LEBOYER, M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*, v. 21, p. S676–S682, 2011. EUROPEAN PHARMACOPOEIA (EP). COUNCIL OF EUROPE - (EDQM), 2012. EZEJIOFOR, T.I.N.; EKE, N.V.; OKECHUKWU, R.I.; NWOGUIKPE, R.N.; DURU, C.M. Waste to wealth: Industrial raw materials potential of peels of Nigerian sweet orange (*Citrus sinensis*). *African Journal of Biotechnology*, v. 10, p. 6257-6264, 2011. FAO - Food and Agriculture Organization (FAO) Statistics Division, 2014. Disponível em: [/faostat.fao.org](http://faostat.fao.org)>. Acessado em 06/02/2014. FARIA, J.A.; KINOTE, A.; IGNACIO-SOUZA, L.M.; ARAÚJO, T.M.; RAZOLLI, D.S.; DONEDA, D.L.; PASCHOAL, L.B.; LELLIS-SANTOS, C.; BERTOLINI, G.L.; VELLOSO, L.A.; BORDIN, S.; ANHÊ, G.F. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v. 305, p. E230–E242, 2013. FARMACOPOEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Fundação Oswaldo Cruz. 5ª ed., v. 1, item 5.4.2.7. Brasília: Anvisa, 2010. FATURI, C.B.; LEITE, J.R.; ALVES, P.B.; CANTON, A.C.; TEIXEIRA-SILVA, F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 34, p. 605-609, 2010. FENG, X.; WANG, M.; ZHAO, Y.; HAN, P.; DAI, Y. Review, Melatonin from different fruit sources, functional roles and analytical methods. *Trends in food science and technology*, v. 13, p. 1-11, 2014. Disponível em: [/dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2014.02.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2014.02.001)>. Acessado em 03/03/2014. FERHAT, M. A.; MEKLATI, B. Y.; SMADJA, J.; CHEMAT, F. An improved microwave cleavage apparatus for distillation of essential oils from orange peel. *Journal of Chromatography A*, v. 1112, p. 121–126, 2006. FDA, U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting Your Health, 21CFR172.515 - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 3, Chapter I, Subchapter B, Part 172, Subpart F, Sec 172.515, 2014. Disponível em www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=172.515>. Acessado em 19/05/2015. FIORAVANTI-BASTOS, A.C.M.; CHENIAUX, E.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.. Development and validation of a short-form version of the Brazilian state-trait anxiety inventory. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 24, p. 485-494, 2011. Disponível em [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722011000300009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722011000300009&lng=en&nrm=iso)>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-79722011000300009>. Acessado em 14/05/2015. FISCHER, E. Über die Konfiguration des Traubenzuckers und seiner Isomeren. II Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, v. 24, p. 2683–2687, 1891. FISMER, K.L.; PILKINGTON, K. Lavender and sleep: A systematic review of the evidence. *European Journal of Integrative Medicine*, v.4, n.4, p.E436-E447, 2012. FLACK, H. D. Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work. *Acta Crystallographica Section A*, v. 65, p. 371-389, 2009. FONSECA, I.C.L.; PORTO, M.M. Relações entre Luz e Produção Hormonal no Homem. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Arquitetura e Urbanismo, Programa de Pós-Graduação em Arquitetura, Cadernos do Proarq, v. 8, p. 1-2013, 2004. FRAATZ, M.A.; BERGER, R.G.; ZORN, H. Nootkatone, a biotechnological challenge. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 83, p. 35-41, 2009. FRANZ, C.M. Essential oil research: past, present and future. *Flavour Fragrance Journal*, v. 25, p. 112-113, 2010. FROCHOSO, S.S. Estudio perfumístico. Dissertação de Mestrado (Master Thesis). Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, 2004, 168p. Disponível em: [/hdl.handle.net/2099.1/5205](http://hdl.handle.net/2099.1/5205)>. Acessado em 04/02/2014. FUSTINONI, S.; POLLEDRI, E.; MERCADANTE, R. High-throughput determination of cortisol, cortisone, and melatonin in oral fluid by on-line turbulent flow liquid chromatography interfaced with liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 27, p. 1450-1460, 2013. GÁRATE, I.; GARCIA-BUENO, B.; MADRIGAL, J.L.M.; CASO, J.R.; ALOU, L.; GOMEZ-LUS, M.L.; MICÓ, J.A.; LEZA, J.C. Stress-Induced Neuroinflammation: Role of the Toll-Like Receptor-4 Pathway. *Biological Psychiatry*, v. 73, p. 32–43, 2013. GARCIA-LOR, A.; CURK, F.; SNOUSSI-TRIFA, H.; MORILLON, R.; ANCILLO, G.; LURO, F.; NAVARRO, L.; OLLITRAULT, P. A nuclear phylogenetic analysis: SNPs, indels and SSRs deliver new insights into the relationships in the

'true Citrus fruit trees' group (Citrinae, Rutaceae) and the origin of cultivated species. *Annals of Botany*, v. 111, p. 1–19, 2013. GARCIA-PARRILLA, M.C.; CANTOS, E.; TRONCOSO, A.M. Study Review, Analysis of melatonin in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 22, p. 177–183, 2009. GARGANO, A.C. Estudo da atividade ansiolítica e sedativa do OE das cascas de frutos de espécies do gênero Citrus. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista, 2007, 54p. GAWANDE, R.K.; TARE, H.L.; SHENDE, V.S.; BONGIRWAR, A.A.; DEORE, S.R.; DAMA, G.Y. Anxiolytic and CNS depressant activity of extracts obtained from seeds of *Ziziphus rugosa*. *International Journal of Current Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 1, p. 21-32, 2011. GE, H.-X.; XUE, R.; LI, Y.-F.; WEI, H.-W.; ZHANG, Y.-Z. Long term regular physical exercise improve chronic unpredictable stress induced depression and cognitive impairment in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 34, Supplement S10.17, p. 104, 2013. GEVEN, E.J.W.; ABDOLLAHI-ROODSAZ, S.; VOGL, T.; ROTH, J.; FOELL, D.; VAN DEN BERG, W.B.; VAN LENT, P.L.E.M. Serum levels of S100A8/A9 complex and corticosterone correlate to synovial inflammation and cartilage/bone damage in IL-1RA-/- mice, a model system for seronegative arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, A5.13, p. A68, 2014. GIACOMONI, C.H.; HUTZ, C.S. A mensuração do bem-estar subjetivo: escala de afeto positivo e negativo e escala de satisfação de vida [Resumos]. Sociedade Interamericana de Psicologia (Org.), Anais XXVI Congresso Interamericano de Psicologia. 1997. GMITTER Jr., F.G.; HU, X. The possible role of Yunnan, China, in the origin of contemporary Citrus species (Rutaceae). *Economic Botany*, v. 44, p. 267-277, 1990. GOES, T.C.; ANTUNES, F.D.; ALVES, P.B.; TEIXEIRA-SILVA, F. Effect of Sweet Orange Aroma on Experimental Anxiety in Humans. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 18, p. 798-804, 2012. GOLDBERG, D.P.; RICKELS, K.; DOWNING, R.; HESBACHER, P. A comparison of two psychiatric screening tests. *The British Journal of Psychiatry*, v. 129, p. 61-67, 1976. GOLDBERG, D.; WEISSMAN, Z. Compact, high-resolution, self-referenced, optical activity polarimeter for high-pressure liquid chromatography systems. *Applied Optics*, v. 52, p. 577-587, 2014. GOMES, M. S.; CARDOSO, M. G.; MACHADO, S. M. F.; MALLET, A. C. T.; MIRANDA, C. A. S. F.; ANDRADE, J.; SILVA, L. F.; TEIXEIRA, M. L. Caracterização Química do Óleo Essencial Extraído das Cascas de Laranja e Atividade Antioxidante Utilizando Dois Métodos de Análise. 50º Congresso Brasileiro de Química. Cuiabá, MT. 2010. GOTO, M.; MATSUO, H.; IIGO, M.; FURUSE, M.; KORF, H.-W.; YASUO, S. Melatonin-induced changes in the expression of thyroid hormone-converting enzymes in hypothalamus depend on the timing of melatonin injections and genetic background in mice. *General and Comparative Endocrinology*, v. 186, p. 33–40, 2013. GOUNARIS, Y. Biotechnology for the production of essential oil, flavour and volatile isolates, a review. *Flavour and Fragrance Journal*, v. 25, p. 367-386, 2010. GRAHAM, P.H.; BROWNE, L.; COX, H.; GRAHAM, J. Inhalation Aromatherapy During Radiotherapy: Results of a Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, p. 2372-2376, 2003. GROSS, J.H. Mass spectrometry, a textbook. Springer, Germany, 1ª ed., 2004, 534p. GUÉNOLÉ, F.; GODBOUT, R.; NICOLASC, A.; FRANCO, P.; CLAUSTRAT, B.; BALEYTE, J.-M. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: Systematic review and discussion. *Sleep Medicine Reviews*, v. 15, p. 379-387, 2011. HALL, F.G. A spectroscopic comparison of foetal and maternal blood of the rabbit and goat. *The Journal of Physiology*, v. 82, p. 33-37, 1934. HANSEN, V.H.; ANDERSEN, L.T.; MADSEN, M.T.; HAGEMAN, I.; RASMUSSEN, L.S.; BOKMAND, S.; ROSENBERG, J.; GÖGENUR, I. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 145, p. 683–695, 2014. HEYDORN, W.E.; BRUNSWICK, D.J.; FRAZER, A. Effect of treatments of rats with antidepressants on melatonin concentrations in the pineal gland and serum. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 222, p. 534-543, 1982. HELLHAMMER, D. H.; WÜST, S.; KUDIELKA, B. M. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, v. 34, p. 163-171, 2009. HERZ, R.S. Aromatherapy Facts and Fictions: A Scientific Analysis of Olfactory Effects on Mood, Physiology and Behavior. *International Journal of Neuroscience*, v. 119, p. 263-290, 2009. HEUBERGER, E.; HONGRATANAWORAKIT, T.; BÖHM, C.; WEBER, R.; BUCHBAUER, G. Effects of Chiral Fragrances on Human Autonomic Nervous System Parameters and Self-evaluation. *Chemical Senses*, v. 26, p. 281-292, 2001. HEUBERGER, E.; NUNES, D. S.; LINCK, V. M.; SILVA, A. L.; FIGUEIRÔ, M.; ELISABETSKY, E. Effects of Essential Oils in the Central Nervous System. In: BASER, K.H.C.; BUCHBAUER, G. (Org.). *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications*. London: CRC Press, 2010. p. 281-314. HÖFERL, M.; KRIST, S.; BUCHBAUER, G. Chirality influences the effects of linalool on physiological parameters of stress. *Planta Medica*, v. 72, p.1188-1192, 2006. HOFFMANN, H.; STROOBANT, V. Mass spectrometry, principles and applications. John Wiley and Sons Ltd, England, 3ª ed, 2007, 502p. HOMMA, K.; SATO, A.; WATANABE, H.; HASEGAWA, T. The Circadian Variation of Cortisol Secretion in Patients with Anorexia Nervosa in Childhood and Adolescence after Recovery of Body Weight by Treatment Using Gas Chromatography/Mass Spectrometry in Selected Ion Monitoring. *Clinical Pediatric Endocrinology*, v. 16, p. 17-22, 2007. HOPPE, J.B. Investigação do efeito neuroprotetor da melatonina em modelo in vitro de toxicidade do peptídeo -amilóide. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, 2009, 102p. HORII, Y.; NAGAI, K.; NAKASHIMA, T. Order of exposure to pleasant and unpleasant odors affects autonomic nervous system response. *Behavioral Brain Research*, v. 243, p.109-117, 2013. HOSNI, K.; ZAHED, N.; CHRIF, R.; ABID, I.; MEDFEI, W.; KALLEL, M.; BRAHIM, N.B.; SEBEL, H. Composition of peel essential oils from four selected Tunisian Citrus species: Evidence for the genotypic influence. *Food Chemistry*, v. 123, p. 1098–1104, 2010. HOWARD, S.; HUGHES, B.M. Expectancies, not aroma, explain impact of lavender aromatherapy on psychophysiological indices of relaxation in young healthy women. *British Journal of Health Psychology*, v. 13, p. 603–617, 2008. IBARRA, A.; FEUILLERE, N.; ROLLER, M.; LESBURGERE, E.; BERACOCHEA, D. Effects of chronic administration of Melissa officinalis L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine*, v. 17, p. 397-403, 2010. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Org. CAVARARO, R. Produção Agrícola Municipal, culturas temporárias e permanentes., v. 39, p. 1-101, 2012. IMURA, M.; MISAO, H.; USHIJIMA, H. The psychological effects of aromatherapy-massage in healthy postpartum mothers. *Journal Midwifery Womens Health*, v. 51, p. 21–26, 2006. INOUE, S.; TAKIZAWA, T.; YAMAGUCHI, H. Antibacterial activity os essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 47, p. 565-573, 2001. ISO/DIS 9235.2. Aromatic Natural Raw Materials Vocabulary. Geneva, International Standard Organization, p. 2, 1997. JAFARZADEH, M.; ARMAN, S.; FARAHBAKHSH, F. Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: A randomized controlled clinical trial. *Advanced Biomedical Research*, v. 6, p. 2-10, 2013. JÄGER, W.; BUCHBAUER, G.; JIROVETZ, L.; FRITZER, M. Percutaneous absorption of lavender oil from a massage oil. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, v. 43, p. 49-54, 1992. JAMES, A.C.; JAMES, G.; COWDREY, F.A.; SOLER, A.; CHOKE, A. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley and Sons Ltd., 2013, 104p. Disponível em: /onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004690.pub3/pdf>. Acessado em 20/02/2014. JAPANESE PHARMAPOEIA (JP), 15th, 2007. JEW, C.P.; WU, C.-S.; SUN, H.; ZHU, J.; HUANG, J.-Y.; YU, D.; JUSTICE, N.J.; LU, H.-C. mGluR5 Ablation in Cortical Glutamatergic Neurons Increases Novelty-Induced Locomotion. *PLoS ONE*, v. 8, p. 1-19, 2013. Disponível em: journal.pone.0070415>. Acessado em 05/05/2013. JOUE, Jornal Oficial da União Européia, Capítulo 33: Óleos Essenciais e Resinóides; Produtos de Perfumaria ou de Toucador Preparados e Preparações Cosméticas, p. 259-262, 2013. Disponível em: /eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:290:FULL:PT:PDF>. Acessado em 06/02/2014. JUCHELKA, D.; STEIL, A.; WITT, K.; MOSANDL, A. Chiral compounds of essential oils. XX. Chirality evaluation and authenticity profiles of neroli and petitgrain oils. *Journal Essential Oil Research*, v. 8, p. 487-497, 1996. JURUENA, M.F.; CLEARE, A.J. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 29, p. s19-s26, 2007. KAMAL, G. M.; ANWAR, F.; HUSSAIN, A. I.; SARRI, N.; ASHRAF, M. Y. Yield and chemical composition of Citrus essential oils as affected by drying pretreatment of peels. *International Food Research Journal*, v. 18, p. 1275-1282, 2011. KASPER, S. An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 17, p. 15-22, 2013. KELLEHER, F.C.; RAOA, A.; MAGUIRE, A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Letters*, v. 342, p. 9–18, 2014. KELLER, B. Estudo comparativo dos níveis de cortisol salivar e estresse em atletas de luta olímpica de alto rendimento. Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas – Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006, 68p. KIM, J.-G.; JUNG, H.-S.; KIM, K.-J.; MIN, S.-S.; YOON, B.-J. Basal blood corticosterone level is correlated with susceptibility to chronic restraint stress in mice. *Neuroscience Letters*, v. 555, p. 137– 142, 2013a. KIM, M.; HWANGBO, H.H. Randomized Trial Evaluating the Aroma Inhalation on Physiological and Subjective Anxiety Indicators of the Nursing Students Experiencing the First Intravenous Injection. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, v. 2, p. 29-37, 2010. KIM, T.-K.; KLESZCZYNSKI, K.; JANJETOVIC, Z.; SWEATMAN, T.; LIN, Z.; LI, W.; REITER, R.J.; FISCHER, T.W.; SLOMINSKI, A.T. Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatoninergetic pathway in human skin cells. *Faseb Journal*, v. 27, p. 2754-2755, 2013b. KIRSCHBAUM, C.; PIRKE, K.-M.; HELLHAMMER, D.H. The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, v. 28, p. 76-

81, 1993. KLERMAN, E. B. Clinical aspects of human circadian rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, v. 20, p. 375-86, 2005. KOBAYASHI, H.; KROMMINGA, A.; DUNLOP, T.W.; TYCHSEN, B.; CONRAD, F.; SUZUKI, N.; MEMEZAWA, A.; BETTERMANN, A.; AIBA, S.; CARLBERG, C.; PAUS, R. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB Journal)*, vol. 19, p. 1710-1712, 2005. KOLLER, O.C. (Org.). *Citricultura: 1. Laranja: Tecnologia de Produção, Pós-colheita, Industrialização e Comercialização*. Cinco Continentes Editora Ltda, 2006. 396 p. KOMIYA, M.; TAKEUCHI, T.; HARADA, E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behavioural Brain Research*, v.172, p. 240-249, 2006. KONRATH, C.A.; SILVA, D.L.D.; MOREIRA JUNIOR, N.L.; MONTEIRO, C.A.; AUZANI, J.A.S.; CAUMO, W.; HIDALGO, M.P. L. Avaliação do impacto da melatonina pré-operatória na dor e ansiedade pós-operatórias de pacientes submetidas a histerectomia abdominal. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, v. 25, p. 59-60, 2005. KOOP, C.; VOGEL, E.; RETTORI, M.C.; DELAGRANGE, P.; MISLIN, R. Anxiolytic-like properties of melatonin receptor agonists in mice: involvement of MT1 and/or MT2 receptors in the regulation of emotional responsiveness. *Neuropharmacology*, v.39, p.1865-1871, 2000. KOSIR, R.; ZMRZLJAK, U.P.; BELE, T.; ACIMOVIĆ, J.; PERSE, M.; MAJDIĆ, G.; PREHN, C.; ADAMSKI, J.; ROZMAN, D. Circadian expression of steroidogenic cytochromes P450 in the mouse adrenal gland – involvement of cAMP-responsive element modulator in epigenetic regulation of Cyp17a1. *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, v. 279, p. 1584–1593, 2012. KRITSIDIMA, M., NEWTON, T., ASIMAKOPOULOU, K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v.38, p. 83–87, 2010. KUPSKA, M.; CHMIEL, T.; JEDRKEWICZ, R.; WARDENCKI, W.; NAMIESNIK, J. Comprehensive two-dimensional gas chromatography for determination of the terpenes prole of blue honeysuckle berries. *Food Chemistry*, v. 152, p. 88–93, 2014. KUTLU, A.K., YILMAZ, E., ÇEÇEN, D. Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *Teaching and Learning in Nursing*, v. 3, p. 125–130, 2008. LAHIRI, D.K.; GE, Y.-W.; SHARMAN, E.H.; BONDY, S.C. Age-related changes in serum melatonin in mice: higher levels of combined melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate in the cerebral cortex than serum, heart, liver and kidney tissues. *Journal of Pineal Research*, v. 36, p. 217-223, 2004. LASKOWSKI, L.E.; GARCIA-LUIS, A.; TORRES, J. Desarrollo del fruto del Citrus sinensis var. salustiana. *Bioagro*, v. 18, p. 15-23, 2006. LASZLO, P. *Citrus: a history*. University of Chicago Press, USA, 2008, 252 p. LEE, Y.-L.; WU, Y.; TSANG, H.W.H.; LEUNG, A.Y.; CHEUNG, W.M. A Systematic Review on the Anxiolytic Effects of Aromatherapy in People with Anxiety Symptoms. *The Journal of Alternative And Complementary Medicine*, v. 17, p. 101–108, 2011. LEHRNER, J.; ECKERSBERGER, C.; WALLA, P.; POTTSCH, G.; DEECKLE, L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiology and Behavior*, v.71, p.83-86, 2000. LEHRNER, J.; MARWINSKI, G.; LEHR, S.; JOHREN, P.; DEECKE, L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiology and Behavior*, v.86, p. 92-95, 2005. LEITE, M.P.; FASSIN JR., J.; BAZILONI E. M. F., ALMEIDA, R.N.; MATTEI, R.; LEITE, J. R. Behavioral effects of essential oil of Citrus aurantium L. inhalation in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18 (Supl.), p. 661-666, 2008. LEMON, K. An assessment of treating depression and anxiety with aromatherapy. *The International Journal of Aromatherapy*, v. 14, p. 63–69, 2004. LETIZIA, C.S.; COCCHIARA, J.; LALKO, J.; API, A.M. Fragrance material review on linalyl acetate. *Food and chemical toxicology*, v. 41, p. 965-976, 2003. LEWY, A. J.; CUTLER, N. L.; SACKER, R. L. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of Biological Rhythms*, v.14, p.227-236, 1999. LI, S., QUOCK, R.M. Comparison of N2O - and chlordiazepoxide-induced behaviors in the light/dark exploration test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 68, p. 789-796, 2001. LIAO, J.-C.; TSAI, J.-C.; LIU, C.-Y.; HUANG, H.-C.; WU, L.-Y.; PENG, W.-H. Antidepressant-like activity of turmerone in behavioral despair tests in mice. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, v. 13, p. 1-8, 2013. Disponível em: <www.biomedcentral.com/1472-6882/13/299>. Acessado em 20/02/2014. LIM, K.F. Amazing shapes: chirality. *Australian journal of education in chemistry*, v. 71, p. 13-14, 2011. LIMA, N. G. P. B.; SOUSA, D. P.; PIMENTA, F. C. F.; ALVES, M. F.; SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O.; CARDOSO, R. B.; MORAIS, L. C.; DINIZ, M. F. M.; ALMEIDA, R. N. Anxiolytic-like activity and GC–MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in foods and plants. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 103, p. 450–454, 2013. LIMBERGER, R. P.; ABOY, A. L.; RITTER, M. R.; BASSANI, V. L.; MORENO P. R. H.; HENRIQUES, A. T. Essential oils from four Mikania species (Asteraceae). *Journal Essential Oil Research*, v. 13, p. 225-228, 2001. LIMBERGER, R. P.; APEL, M.; CORDEIRO, I.; LIMA, M. E. L.; MORENO P. R. H.; HENRIQUES A. T. Essential oil from folhas and stem barks of Southeastern Drimys brasiliensis Miers (Winteraceae). *Journal Essential Oil Research*, v. 20, p. 504-506, 2008. LIMBERGER, R. P.; APEL, M.; MENUT, C.; SOBRAL, M.; MORENO P. R. H.; HENRIQUES, A. T. Aromatic plants from Brazil: Chemical composition of essential oils from some Campomanesia species (Myrtaceae). *Journal Essential Oil Research*, v. 13, p. 113-115, 2001. LIMBERGER, R. P.; MORENO P. R. H.; FARIAS, F.; SOBRAL, M.; HENRIQUES, A. T. Essential oil of Myrrhinium atropurpureum Schott (Myrtaceae) folhas. *Journal Essential Oil Research*, v. 13, p. 47-48, 2001. LIMBERGER, R. P.; PIRES, C. A. S.; SOBRAL, M.; HENRIQUES, A. T. Essential oils of Marlierea species. *Journal Essential Oil Research*, v. 16, n. 5, p. 479-482, 2004. LIMBERGER, R. P.; SOBRAL, M.; MENUT, C.; BESSIERE, J.; HENRIQUES, A. T. Essential oils from six Southern Brazilian Myrceugenia species (Myrtaceae). *Journal Essential Oil Research*, v. 14, p. 302-304, 2002. LIMBERGER, R. P.; SUYENAGA, E. S.; LAMATY, G.; MENUT, C.; VERIN, P.; BESSIERE, J.; HENRIQUES, A. T. Chemical Composition of essential oils from three Southern Brazilian species of Mikania (Asteraceae). *Journal Essential Oil Research*, v. 10, p. 363-367, 1998. LIN, C.-M.; SHEU, S.-R.; HSU, S.-C.; TSAI, Y.-H. Determination of bactericidal efficacy of essential oil extracted from orange peel on the food contact surfaces. *Food Control*, v. 21, p. 1710-1715, 2010. LINCK, V.M.; DA SILVA, A.L.; FIGUEIRO, M.; PIATO, A.L.; HERRMANN, A.P.; BIRCK, F.D.; CARAMÃO, E.B.; NUNES, D.S.; MORENO, P.R.; ELISABETSKY, E. Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine*, v. 16, p. 303-307, 2009. LINCK, V.M.; SILVA, A.L.; FIGUEIRO, M.; CAMARÃO, E.B.; MORENO, P.R.H.; ELISABETSKY, E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, v. 17, p. 679–683, 2010. LINDON, J.C.; TRANTER, G.E.; HOLMES, J.L. *Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry*, v. 1, Academic Press, UK, 2000, 2667p. LIPP, M.E.N. Manual do inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000. LIU, M.Y.; XYDAKIS, A.M.; HOOGEVEEN, R.C.; JONES, P.H.; SMITH, E.O.; NELSON, K.W.; BALLANTYNE, C.M. Multiplexed analysis of biomarkers related to obesity and the metabolic syndrome in human plasma, using the Luminex-100 system. *Clinical Chemistry*, v. 51, p. 1102–1109, 2005. LIU, X.; STANCLIFFE, D.; LEE, S.; MATHUR, S.; GERSHENFELD, H.K. Genetic Dissection of the Tail Suspension Test: A Mouse Model of Stress Vulnerability and Antidepressant Response. *Biological Psychiatry*, v. 62, p. 81–91, 2007. LÜCKER, J.; TAMER, M.K.; SCHWAB, W.; VERSTAPPEN, F.W.A.; VAN DER PLAS, L.H.W.; BOUWMEESTER, H.J.; VERHOEVEN, H.A. Monoterpene biosynthesis in lemon (Citrus limon) cDNA isolation and functional analysis of four monoterpene synthases. *European Journal of Biochemistry*, v. 269, p. 3160–3171, 2002. LUGO, M.J.R.; CANO, P.; JIMENEZ-ORTEGA, V.; FERNANDEZ-MATEOS, M.P.; SCACCHI, P.A.; CARDINALI, D.P.; ESQUIFINO, A.I. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *Journal of Pineal Research*, v. 49, p. 342–348, 2010. LUGO, M.J.R.; Possible papel de La melatonina em La inducción de obesidad por dieta hipercalórica: efectos metabólicos em ratas macho. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2011, 179p. LV, X.N.; LIU, Z.J.; ZHANG, H.J.; TZENG, C.M. Aromatherapy and the Central Nerve System (CNS): Therapeutic Mechanism and its Associated Genes. *Current Drug Targets*, v.14, p.872-879, 2013. MA, X.; CHEN, C.; KRAUSZ, K.W.; IDLE, J.R.; GONZALEZ, F.J. A Metabolomic Perspective of Melatonin Metabolism in the Mouse. *Endocrinology*, v. 149, p. 1869–1879, 2008. MA, X.; IDLE, J.R.; KRAUSZ, K.W.; TAN, D.-X.; CERAULO, L.; GONZALEZ, F.J. Urinary metabolites and antioxidant products of exogenous melatonin in the mouse. *Journal of Pineal Research*, v. 40, p. 343–349, 2006. MABBERLEY, D.J. Citrus (Rutaceae): a review of recent advances in etymology, systematics and medical applications. *Blumea*, v. 49, p. 481–498, 2004. MAGANHIN, C.C.; CARBONEL, A.A.F.A.; HATTY, J.H.; FUCHS, L.F.P.; OLIVEIRA-JÚNIOR, I.S.; SIMÕES, M.J.; SIMÕES, R.S.; BARACAT, E.C.; SOARES-JR, J.M. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, p. 267–271, 2008. MALISCH, J.L.; BREUNER, C.W.; GOMES, F.R.; CHAPPELL, M.A.; GARLAND JR., T. Circadian pattern of total and free corticosterone concentrations, corticosteroid-binding globulin, and physical activity in mice selectively bred for high voluntary wheel-running behavior. *General and Comparative Endocrinology*, v. 156, p. 210–217, 2008. MARTIN, G. N.; The effect of exposure to odor on the perception of pain. *Psychosomatic Medicine*, v. 68, p. 613-616, 2006. MARTINS, A.P.; NOGUEIRA, M.T.; COSTA, M.C.; SALGUEIRO, L. Requisitos de qualidade em óleos essenciais: a importância das monografias da Farmacopeia Europeia e das normas ISO. *Revista de Fitoterapia*, v. 11, p. 131-146, 2011. MARWAH, A.; MARWAH, P.; LARDY, H. Liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometric analysis of corticosterone in rat plasma using selected ion monitoring. *Journal of Chromatography B*, v. 757, p. 333–342, 2001. MCCLAFFERTY, F.W.; TURECEK, F. *Interpretation of Mass Spectra*. University Science Books, USA, 4 ed. 1993, 329p. MENARY, R.C.; GARLAND, S.M. *Authenticating Essential Oil Flavours and Fragrances: Using Enantiomeric Composition Analysis*. Report for the Rural

Industries Research and Development Corporation RIRDC publication, 1999, 39 p. MENDES-GOMES, J.; MIGUEL, T.T.; AMARAL, V.C.S.; NUNES-DE-SOUZA, R.L. Corticosterone does not change open elevated plus maze-induced antinociception in mice. *Hormones and Behavior*, v. 60, p. 408–413, 2011. MIAS, C.; TROUCHE, E.; SEQUELAS, M.-H.; CALCAGNO, F.; DIGNAT-GEORGE, F.; SABATIER, F.; PIERCECCHI-MARTI, M.-D.; DANIEL, L.; BIANCHI, P.; CALISE, D.; BOURIN, P.; PARINI, A.; CUSSAC, D. Ex Vivo Pretreatment with Melatonin Improves Survival, Proangiogenic /Mitogenic Activity, and Efficiency of Mesenchymal Stem Cells Injected into Ischemic Kidney. *Stem Cells*, v. 26, p. 1749–1757, 2008. MIRICK, D.K.; DAVIS, S.; Melatonin as a Biomarker of Circadian Dysregulation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, v. 17, p. 3306–3313, 2008. MIRODDI, M.; CALAPAI, G.; NAVARRA, M.; MINCIULLO, P.L.; GANGEMI, S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*, v.150, p.791-804, 2013. MOCCHIEGANI, E.; SANTARELLI, L.; TIBALDI, A.; MUZZIOLI, M.; BULIAN, D.; CIPRIANO, K.; OLIVIERI, F.; FABRIS, N. Presence of links between zinc and melatonin during the circadian cycle in old mice: effects on thymic endocrine activity and on the survival. *Journal of Neuroimmunology*, v. 86, p. 111–122, 1998. MUCHTARIDI, M.; MUSFIROH, I. Off-Line SPE-GC/MS Analysis of Lead Compounds Aromatherapy in Blood Plasma of Mice of Essential Oils Materials from Indonesian Aromatic Plants. *Asian Journal of Chemistry*, v. 24, p. 5124–5128, 2012. MUGUNTHAN, K.; MCGUIRE, T.; GLASZIOU, P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*, v. 61, p. e573–e578, 2011. MÜHLBAUER, E.; GROSS, E.; LABUCAY, K.; WOLGAST, S.; PESCHKE, E. Molecular and Cellular Pharmacology, Loss of melatonin signalling and its impact on circadian rhythms in mouse organs regulating blood glucose. *European Journal of Pharmacology*, v. 606, p. 61–71, 2009. MUZZARELLI, L.; FORCE, M.; SEBOLD, M. Aromatherapy and reducing preprocedural anxiety: a controlled prospective study. *Gastroenterology Nursing*, v.29, p. 466–471, 2006. NAJAFIAN, S.; ROWSHAN, V. Comparative of HS SPME and HD techniques in Citrus aurantium L. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, v. 2, p. 488–494, 2012. NAKAMURA, A.; FUJIWARA, S.; MATSUMOTO, I.; ABE, K. Stress Repression in Restrained Rats by (R)-(-)-Linalool Inhalation and Gene Expression Profiling of Their Whole Blood Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 57, p. 5480–5485, 2009. NAKAMURA, A.; FUJIWARA, S.; ISHIIJIMA, T.; OKADA, S.; NAKAI, Y.; ICHIRO MATSUMOTO, I.; MISAKA, T.; ABE, K. Neuron Differentiation-Related Genes Are Up-regulated in the Hypothalamus of Odorant-Inhaling Rats Subjected to Acute Restraint Stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, p. 7922–7929, 2010. NIST-LIBRARY NIST/EPA/NIH Mass Spectral, 2005. NIST/MS 2.0, National Institute of Standards and Technology/Mass Spectroscopy, 2.0v. NEVES, M.F.; TROMBIN, V.G.; MILAN, P.; LOPES, F.F.; CRESSONI, F.; KALAKI, R. O retrato da citricultura brasileira. Centro de Pesquisa e Projetos em Marketing e Estratégia (Marketat), FEA/USP, Ribeirão Preto: CitrusBR, 2010, 138 p. NI, C.-H.; HOU, W.-H.; KAO, C.-C.; CHANG, M.-L.; YU, L.-F.; WU, C.-C.; CHEN, C. The Anxiolytic Effect of Aromatherapy on Patients Awaiting Ambulatory Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 3, ID 927419, p.1-5, 2013. Disponível em: /dx.doi.org/10.1155/2013/927419>. Acessado em 20/02/2014. NICOLAU, P.F.M. *Psiquiatria Geral. Cérebro e Mente*, v.1, 2010. Disponível em: /www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/texto13.htm>. Acessado em 20/02/2014. NJORGE, S.M.; KOAZE, H.; KARANJA, P.N.; NYOTA, P.; MASAYOSHI, S. Essential oil constituents of three varieties of Kenyan sweet oranges (Citrus sinensis). *Flavour and Fragrance Journal*, v. 20, p. 80–85, 2005. NÖLDNER, M.; GERMER, S.; KOCH, E. Pharmacokinetics of linalool and linalyl acetate, the two main constituents of silexan, an essential oil from Lavandula angustifolia flowers, in rats. *Planta Medica*, v. 77, pm 44, 2011. OLIVEIRA, A.R.M.F.; JEZLER, C.N.; OLIVEIRA, R.A.; MIELKE, M.S.; COSTA, L.C.B. Determinação do tempo de hidrodestilação e do horário de colheita no óleo essencial de menta. *Horticultura Brasileira*, v. 30, p. 155–159, 2012a. OLIVEIRA, I.P.; OLIVEIRA, L.C.; MOURA, C.S.F.T. Frutas cítricas. *Revista Faculdade Montes Belos*, v. 5, p. 78–94, 2012b. Disponível em: /revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/view/67/60>. Acessado em 06/02/2014. OMS, Organização Mundial da Saúde. *Relatório Mundial da Saúde, Saúde mental: nova concepção, nova esperança*, 1.ª edição, Português, Lisboa, 2001, 206p. ŌZEK, T.; TABANCA, N.; DEMIRCI, F.; WEDGE, D.E.; BASER, K.H.C. Enantiomeric Distribution of Some Linalool Containing Essential Oils and Their Biological Activities. *Records of Natural Products*, v.4, p. 180–192, 2010. PACCHIEROTTI, C.; IAPICHINO, S.; BOSSINI, L.; PIERACCINI, F.; CASTROGIOVANNI, P. Melatonin in Psychiatric Disorders, a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 22, p.18–32, 2001. PADRAYUTTAWAT, A.; YOSHIZAWA, T.; TAMURA, H.; TOKUNAGA, T. Optical Isomers and Odor Thresholds of Volatile Constituents in Citrus sudachi. *Food Science and Technology International Tokyo*, v. 3, p. 402–408, 1997. PADUMANONDA, T.; JOHNS, J.; SANGKASAT, A.; TIYAWORANANT, S. Determination of melatonin content in traditional Thai herbal remedies used as sleeping aids. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 22, p. 1–5, 2014. PALO, E.F.; ANTONELLI, G.; BENETAZZO, A.; PREARO, M.; GATTI, R. Human Saliva cortisone and cortisol simultaneous analysis using reverse phase HPLC technique. *Clinica Chimica Acta*, v. 405, p. 60–65, 2009. PANDI-PERUMAL, S. R.; CARDINALI, D. P. Melatonin: from molecules to therapy. Ed.Nova Publishers, 2007. 906 p. PANDI-PERUMAL, S.R.; SRINIVASAN, V.; MAESTRONI, G.J.M.; CARDINALI, D.P.; PÖEGGELER, B.; HARDELAND, R. (2006). Melatonin, Nature's most versatile biological signal?, *The FEBS Journal*, v. 273, p. 2813–2838, 2006. PANIN, M.; GABAI, G.; BALLARIN, C.; PERUFFO, A.; COZZI, B. Evidence of melatonin secretion in cetaceans: Plasma concentration and extrapineal HIOMT-like presence in the bottlenose dolphin Tursiops truncatus. *General and Comparative Endocrinology*, v. 177, p. 238–245, 2012. PASQUALI, L.; GOUVEIA, V.V.; ANDRIOLA, W.B.; MIRANDA, F.J.; RAMOS, A.L.M. (1994). Questionário de saúde geral de Goldberg (QSG): adaptação brasileira. *Psicologia: teoria e pesquisa*, v. 10, p. 421–37, 1994a. PASQUALI, L.; PINELLI JÚNIOR, B.; SOLHA, A.C. Contribuição à validação e normalização da escala de ansiedade-traço do IDATE. *Psicologia: teoria e pesquisa*, v. 10, p. 411–420, 1994. PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S. Introduction to spectroscopy, a guide for students of organic chemistry. Thomson Learning, USA, 3ª ed., 2001, 680p. PEREIRA, D.S.; TUFIK, S.; PEDRAZZOLI, M. Revisão: Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 31, p. 63–71, 2009. PERRY, N.; PERRY, E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders. *CNS Drugs*, v. 20, p. 257–280, 2006. PERRY, R.; TERRY, R.; WATSON, L.K.; ERNST, E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine*, v. 19, p. 825–835, 2012. PESCHKE, E.; FRESE, T.; CHANKIEWITZ, E.; PESCHKE, D.; PREISS, U.; SCHNEYER, U.; SPESSERT, R.; MÜHLBAUER, E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *Journal of Pineal Research*, v. 40, p.135–143, 2006. PEYRON, L. Production of bitter orange neroli and petitgrain oils. In: DUGO, G.; GIACOMO, A.D. *Citrus: The Genus Citrus*, medicinal and aromatic plants, industrial profiles, 2 ed. London: Taylor and Francis e-Library. cap 9, p. 148– 152, 2004, 656 p. POYARES, D.; PINTO JR, L.R.; TAVARES, S.; BARROS-VIEIRA, S. Hipnoindutores e insônia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 27, p. 2–7, 2005. PORSOLT, R.D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, v. 229, p. 327–336, 1977. PRAGADHEESH, V.S.; YADAV, A.; SINGH, S.C.; GUPTA, N.; CHANOTIYA, C.S. Leaf Essential Oil of Cultivated Pimenta racemosa (Mill.) J.W. Moore from North India: Distribution of Phenylpropanoids and Chiral Terpenoids, *Medicinal and Aromatic Plants*, v. 2, p. 1–4, 2013. PULTRINI, A. M.; GALINDO, L. A.; COSTA, M. Effects of the essential oil from Citrus aurantium L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sciences*, v.78, p.1720–1725, 2006. QIN, K.; ZHENG, L.; CAI, H.; CAO, G.; LOU, Y.; LU, T.; SHU, Y.; ZHOU, W.; CAI, B. Characterization of Chemical Composition of Pericarpium Citri Reticulatae Volatile Oil by Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography with High-Resolution Time-of-Flight Mass Spectrometry, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 237541, 11 p., 2013. DOI:10.1155/2013/237541 RAMIREZ-RODRIGUEZ, G.; KLEMPIN, F.; BABU, H.; BENITEZ-KING, G.; KEMPERMANN, G. Melatonin Modulates Cell Survival of New Neurons in the Hippocampus of Adult Mice. *Neuropsychopharmacology*, v. 34, p. 2180–2191, 2009. REBER, S.O.; PETERS, S.; SLATTERY, D.A.; HOFMANN, C.; SCHÖLMERICH, J.; NEUMANN, I.D.; OBERMEIER, F. Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 25, p. 1153–1161, 2011. REITER, R.J. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 79, p. C153–C158, 1991. REITER, R.J.; BENITEZ-KING, G. Melatonin reduces neuronal loss and cytoskeletal deterioration: implications for Psychiatry. *Salud Ment*, v. 32, p. 3–11, 2009. RHO, K.; HAN, S.; KIM, K.; LEE, M. Effects of aromatherapy massage on anxiety and self-esteem in Korean elderly women: a pilot study. *International Journal of Neuroscience*, v.116, p.1447–1455, 2006. ROBBERS, J.E.; SPEEDIE, M.K.; TYLER, V.E. *Farmacognosia e Biotecnologia*, Ed. Premier, São Paulo, 1997, 372 p. ROCHA, S. M.; COELHO, E.; ZROSTLÍKOVÁ, J.; DELGADILLO, I.; COIMBRA, M. A. Comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry of monoterpenoids as a powerful tool for grape origin traceability. *Journal of Chromatography A*, v. 1161, p. 292–299, 2007. RODRIGUEZ, D.A.L.; DUEÑAS, Z. Maternal Separation during Breastfeeding Induces Gender-Dependent Changes in Anxiety and the GABA-A Receptor Alpha-Subunit in Adult Wistar Rats. *PLoS ONE*, v. 6, p.1–8, 2013. Disponível em: journal.pone.0068010>. Acessado em 20/02/2014. ROLLS, E.T. Emotion and decision-making explained: *Précis. Cortex*, p. 1–9, 2014. Disponível em: /dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.020>. Acessado em 02/05/2014. ROUT, S.K.; KAR, D.M.; ROUT, B. Study of CNS activity of

leaf extracts of *Nerium oleander* in experimental animal models. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 4, p. 378-382, 2012. RUDNICK, C.C.C.; GUELSIN, G.A.S.; MARANGON, A.V.; FRANCESCHI, D.S.A.; SELL, A.M.; VISENTAINER, J.E.L. Otimização de metodologia para o estudo de genes KIR, Methodology optimization for KIR genotyping. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 46, p. 215-224, 2010. SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A.; KAPLAN, H.I. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. NEW YORK: LIPPINCOTT WILLIAMS and WILKINS, 2005, 4179 p. SAENZ, R.E.; SEARS, B.W.; DABISCH, P.A. *Hardcore Pharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins, EUA, 2006, 175 p. SALUNKHE, D.K.; KADAM, S.S. *Handbook of fruit science and technology: production, composition, storage and processing*. CRC Press Ltda, NY, USA, 1995, 632 p. SANGUINETTI, E. E. *Plantas que curam*. 2.ed. Porto Alegre: Rígel, 1989. p.140. SANTOS, A. C.; SERAFINI, L. A.; CASSEL, E. Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Mandarin (*Citrus deliciosa* tenore) From South Brazil. *Perfumer Flavorist*, v. 25, p. 26-36, 2000. SANTOS, C.A.; TORRES, K. R.; LEONART, R. *Plantas medicinais*. 2 ed. São Paulo: Ícone, 1988. p.115 SANTOS, G.B. Melatonina reduz o estresse oxidativo e as alterações cardiovasculares induzidas pelo estanozolol em ratos submetidos ao exercício de natação, 2010, 75 f. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia. SANTOS, M.R.A.; INNECCO, R. Influência de períodos de secagem de folhas no óleo essencial de erva-cidreira (quimiotipo limoneno-carvona). *Ciência Agronômica*, v. 34, p. 19-25, 2003. SARACINO, M.A.; IACONO, C.; SOMAINI, L.; GERRA, G.; GHEDINI, N.; RAGGI, M.A. Multi-matriz assay of cortisol, cortisone and corticosterone using a combined MEPS-HPLC procedure. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 88, p. 643-648, 2014. SARKER S.D; LATIF, Z.; GRAY, A.I. *Natural Products isolations*. Second edition. Totowa , New Jersey, USA: Human Press, 2006, 529 p. SARROU, E.; CHATZOPOULOU, P.; DIMASSI-THERIOU, K.; THERIOS, I. Volatile Constituents and Antioxidant Activity of Peel, Flowers and Leaf Oils of *Citrus aurantium* L. Growing in Greece. *Molecules*, v. 18, p. 10639-10647, 2013. SARRIERA, J.C.; CÂMARA, S.G.; SCHWARCZ, C.; BEM, L.A.; GARANDILLA, M.A. Bem-estar psicológico dos jovens porto-alegrenses. *Psico*, v. 27, p. 79-95, 1996. SARRIERA, J.C.; SCHWARCZ, C.; CÂMARA, S.G. (1996). Bem-estar psicológico: análise fatorial da escala de Goldberg (GHQ-12) numa amostra de jovens. *Psicologia: reflexão e crítica*, v. 9, p. 293-306, 1996. SATOU, T.; KASUYA, H.; TAKAHASHI, M.; MURAKAMI, S.; HAYASHI, S.; SADAMOTO, K.; KOIKE, K. Relationship between duration of exposure and anxiolytic-like effects of essential oil from *Alpinia zerumbet*. *Flavour and Fragrance Journal*, v. 26, p. 180–185, 2011. SAYEED, M.S.B.; SHAMS, T.; HOSSAIN, S.F.; RAHMAN, M.R.; MOSTOFA, A.G.M.; KADIR, M.F.; MAHMOOD, S.; ASADUZZAMAN, M. *Nigella sativa* L. seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 152, p. 156–162, 2014. SCHER, A.; HALL, W.A.; ZAIDMAN-ZAIT, A.; WEINBERG, J. Sleep Quality, Cortisol levels, and Behavioral Regulation in Toddlers. *Developmental Psychobiology*, v. 52, p. 44-53, 2010. SCHMITT, R.; KAPCZINSKI, F. Transtorno de Ansiedade Generalizada. In: GRAEFF, F.G.; HETEM, L.A.B. *Transtornos de ansiedade*. São Paulo: Atheneu, p.265-283, 2004. SCHUWALD, A.M.; NÖLDNER, M.; WILMES, T.; KLUGBAUER, N.; LEUNER, K.; MÜLLER, W.E. Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels. *PLoS ONE*, v. 8, p. e59998, 2013. Disponível em: journal.pone.0059998>. Acessado em 20/02/2014. SCIARRONE, D.; SCHIPILLITI, L.; RAGONESE, C.; TRANCHIDA, P.Q.; DUGO, P.; DUGO, G.; MONDELLO, L. Thorough evaluation of the validity of conventional enantio-gas chromatography in the analysis of volatile chiral compounds in mandarin essential oil: A comparative investigation with multidimensional gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, v. 1217, p. 1101–1105, 2010. SHAW, D.; ANNETT, J.M.; DOHERTY, B.; LESLIE, J.C. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomedicine*, v.14, p. 613-620, 2007. SHAW, P.E. Review of Quantitative Analyses of Citrus Essential Oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 27, p. 246-257, 1979. SHIMADA, T.; MATSUMOTO, K.; OSANAI, M.; MATSUDA, H.; TERASAWA, K.; WATANABE, H. The Modified Light/Dark Transition Test in Mice: Evaluation of Classic and Putative Anxiolytic and Anxiogenic Drugs. *General Pharmacology*, v. 26, p. 205-210, 1995. SHIRNESHAN, E.; BAILEY, J.; RELYEA, G.; FRANKLIN, B.E.; SOLOMON, D.K.; BROWN, L.M. Incremental direct medical expenditures associated with anxiety disorders for the U.S. adult population: Evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 27, p. 720-727, 2013. SILENIEKS, L.B.; KOCH, E.; HIGGINS, G.A. Silenax, an essential oil from flowers of *Lavandula angustifolia*, is not recognized as benzodiazepine-like in rats trained to discriminate a diazepam cue. *Phytomedicine*, v.20, p.172-177, 2013. SILEXAN®, register 2009: International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN74386009. Disponível em: www.controlled-trials.com/ISRCTN74386009>. Acessado em 02/09/2013. SILVA, C.E.L.; COSTA, W.F.C.; MINGUZZI, S.; SILVA, R.C.L.; SIMIONATTO, E. Assessment of Volatile Chemical Composition of the Essential Oil of *Jatropha ribifolia* (Pohl) Bail by HS-SPME-GC-MS Using Different Fibers. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, Article ID 352606, p. 1-8, 2013. Disponível em: dx.doi.org/10.1155/2013/352606>. Acessado em 05/05/2014. SILVA-SANTOS, A.; ANTUNES, A. M. S.; BIZZO, H. R.; D'AVILA, L.A. A proteção patentária na utilização de óleos essenciais e compostos terpênicos para o desenvolvimento tecnológico e industrial. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.8, p.14-22, 2006. SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley and Sons Ltd, USA, 7 ed., 2005, 550p. SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. Óleos Voláteis. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*, 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS. cap. 18, 2010, 1104 p. SIMONIN, G.; BRU, L.; LELIÈVRE, E.; JEANNIOT, J-P.; BROMET, N.; WALTHER, B.; BOURSIER-NEYRET, C. Determination of melatonin in biological fluids in the presence of the melatonin agonist S 20098: comparison of immunological techniques and GC-MS methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 21, p.591–601, 1999. SIMONNEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters. *Pharmacological Reviews*, v. 55, p. 325–395, 2003. SIMONNET, G. Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia. *Anesthesiology*, v. 108, p. 352-354, 2008. SINGH, P.; SHUKLA, R.; PRAKASH, B.; KUMAR, A.; SINGHL, S.; MISHRA, P. K.; DUBEY, N.K. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxicogenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, p. 1734–1740, 2010. SINHA, N.; SIDHU, J.; BARTA, J.; WU, J.; CANO, M.P. *Handbook of Fruits and Fruit Processing*, John Wiley & Sons Ltda, UK, 2ª ed., 2012, 748 p. SMLCEROVIC, A.; DJORDJEVIC, A.; LAZAREVIC, J.; STOJANOVIC, G. Recent Advances in Analysis of Essential Oils. *Current Analytical Chemistry*, v. 9, p. 61-70, 2013. SMITH, R.M. Understanding mass spectra, a basic approach. John Wiley and Sons Ltd, USA, 2ª ed., 2004, 387p. SMITH, S.W. Review, Chiral Toxicology: It's the Same Thing, Only Different. *Toxicological Sciences*, v. 110, p. 4–30, 2009. SOARES, A.J.A.; ALVES, M.G.P. Cortisol como variável em psicologia da saúde. *Psicologia, Saúde e Doenças*, v. 7, p. 165-177, 2006. SODEN, K.; VINCENT, K.; CRASKE, S.; LUCAS, C.; ASHLEY, S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliative Medicine*, v.18, p. 87–92, 2004. SOLOMON, M.B.; JANKORD, R.; FLAK, J.N.; HERMAN, J.P. Chronic stress, energy balance and adiposity in female rats. *Physiology and Behavior*, v. 102, p. 84–90, 2011. SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.; SNYDER, S. *Organic Chemistry*, ed. 11, Wiley Global Education, 2012, 1272 p. SOUSA NETO, J.A.; DE CASTRO, B.F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 44, p. 5-11, 2008. SOUZA, E.; KOBAYASHI,S.; SIMÕES, M.J.; CAMANO, L.; JÚNIOR, L.K. Ação da Betametasona em Ratas Prenhes: Impacto sobre os Níveis de Corticosterona e Glândulas Adrenais Maternas e Fetais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 23, p. 667-673, 2001. SOUZA, A.R.L.; OPALEYE, E.S.; NOTO, A.R. Contexts and patterns of undue use benzodiazepine among women. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 18, p. 1131-1140, 2013. SPENCE, D.W.; KAYUMOV, L.; CHEN, A.; LOWE, A.; JAIN, U.; KATZMAN, M.A.; SHEN, J.; PERELMAN, B.; SHAPIRO, C.M. Acupuncture Increases Nocturnal Melatonin Secretion and Reduces Insomnia and Anxiety: A Preliminary Report. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 16, p.19–28, 2004. SPIEGEL-ROY, P.; GOLDSCHMIDT, E.E. Reproductive physiology: flowering and fruiting. *Biology of Citrus, biology of horticultural crops*. Cambridge University Press. New York, p. 70-125, 1996. STAPLES, E.; INGRAM, R.J.M.; ATHERTON, J.C.; ROBINSON, K. Optimising the quantification of cytokines present at low concentrations in small human mucosal tissue samples using Luminex assays. *Journal of Immunological Methods*, v. 394, p. 1–9, 2013. STEPHANY, O.; TISSE, S.; COADOU, G.; BOUILLON, J.P.; PEULON-AGASSE, V.; CARDINAE, P. Influence of amino acid moiety accessibility on the chiral recognition of cyclodextrin-amino acid mixed selectors in enantioselective gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, v. 1270, p. 254-261, 2012. STERU, 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. SUGAWARA, Y.; SHIGETHO, A.; YONEDA, M.; TUCHIYA, T.; MATUMURA, T.; HIRANO, M. Review, Relationship between Mood Change, Odour and Its Physiological Effects in Humans While Inhaling the Fragrances of Essential Oils as well as Linalool and Its Enantiomers. *Molecules*, v. 18, p. 3312-3338, 2013. SUGIMOTO, K.; KANAI, A.; SHOJI, N. The effectiveness of the Uchida-Kraepelin test for psychological stress: an analysis of plasma and salivary stress substances. *BioPsychoSocial medicine*, v. 3, n. 5, 2009. SUTOH, M.; ITO, S.; KASUYA, E.; YAYOU, K. Effects of exposure to plant-derived odorants on behavior and the concentration of stress-related hormones in steers isolated under a novel environment. *Animal Science Journal*, v. 84, p.159-164, 2013. TABACCHI, R.; SATURNIN, G. C.; PORRET, C.-L.; BIEDERMANN, M.; SPONSLER, S.; BITZER, L. *A Guide to the Analysis of Chiral Componentes by GC*, Restek, cat. 59889, 1997. TAKEDA, H.; TSUJITA, J.;

KAYA, M.; TAKEMURA, M.; OKU, Y. Differences Between the Physiologic and Psychologic Effects of Aromatherapy Body Treatment. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, v. 14, p. 1-7, 2008. TAN, W.; ZHOU, W.; LUO, H.-S.; LIANG, C.-B.; XIA, H. The inhibitory effect of melatonin on colonic motility disorders induced by water avoidance stress in rats. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v.17, p. 3060-3067, 2013. THE MERCK INDEX, 15th, 2013, EDITION SEARCH GUIDE, The Royal Society of Chemistry, U.S.A. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2008. v. I. p. 1185. THIERRY B.; STERU L; SIMON P.; PORSOLT R.D. The Tail Suspension Test:ethical considerations. Psychopharmacology, v. 90, p. 284-285, 1986. THIRUPATHY, K.; TULSHKAR, A.; VIJAYA, C. Neuropharmacological activity of Lippia nodiflora Linn. Pharmacognosy Research, v. 3, p. 194-200, 2011. TIRADO, C.B.; STASHENKO, E.E.; COMBARIZA, M.Y.; MARTINEZ, J.R. Comparative study of Colombian Citrus oils by high-resolution gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, v. 697, p. 501-513, 1995. TIWARI, B.K.; BRUNTON, N.P.; BRENNAN, C. Handbook of Plant Food Phytochemicals: Sources, Stability and Extraction. John Wiley and Sons, UK, 2013, 528 p. TKACHEV, A.V. Chirospecific analysis of volatile plant substances. Uspekhi Khimii, v. 76, p. 1014-1033, 2007. TODA, M.; MORIMOTO, K. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. Archives of Oral Biology, v. 53, p. 964-968, 2008. TOLEDO-PINTO, E.A.; MENEZES, M.L.; PEREIRA, O.C.M. Desenvolvimento de um método analítico rápido e eficiente para a determinação de corticosteroides plasmáticos por injeção direta em coluna cromatográfica ISRP-C18 por CLAE. Eclética Química, v. 35, n. 2, 2010. TOWE-GOODMAN, N.R.; FRANZ, L.; COPELAND, W.; ANGOLD, A.; EGGER, H. Perceived Family Impact of Preschool Anxiety Disorders. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, v. 53, p. 437-446, 2014. TRANCHIDA, P.Q.; BONACCORSI, I.; DUGO, P.; MONDELLO, L.; DUGO, G. Analysis of Citrus essential oils: state of the art and future perspectives. A review. Flavour and Fragrance Journal, v. 27, p. 98–123, 2012. TRELLAKIS, S. FISCHER, C.; RYDLEUSKAYA, A.; TAGAY, S.; BRUDEREK, K.; GREVE, J.; LANG, S.; BRANDAU, S. Subconscious olfactory influences of stimulant and relaxant odors on immune function. European Archives of Oto-rhino-laryngology, v.269, n.8, p.1909-1916, 2012. TSIGOS, C.; CHROUSOS, G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research, v.53, p.865-871, 2002. TUREK, C.; STINTZING, F.C. Stability of Essential Oils: A Review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, v. 12, p. 40-53, 2013. UEHLEKE, B.; SCHAPER, S.; DIENEL, A. SCHLAEFKE, S.; STANGE, R. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder. Phytomedicine, v. 19, p. 665-671, 2012. UMEZU, T. Anticonflict effects of plant-derived essential oils. Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 64, p. 35-40, 1999. UMEZU, T.; ITO, H.; NAGANO, K.; YAMAKOSHI, M.; OOUCHI, H.; SAKANIWA, M.; MORITA, M. Anticonflict effects of rose oil and identification of its active constituents. Life Sciences, v. 72, p. 91-102, 2002. UMEZU, T.; NAGANO, K.; ITO, H.; KOSAKAI, K.; YAMAKOSHI, M.; SAKANIWA, M.; MORITA, M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 85, p. 713-721, 2006. UMEZU, T. Evaluation of the Effects of Plant-derived Essential Oils on Central Nervous System Function Using Discrete Shuttle-type Conditioned Avoidance Response in Mice. Phytotherapy Research, v. 26, p. 884-891, 2012. UNIDO (United Nations Industrial Development Organization)/FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Herbs, spices and essential oils, Viena International Center, Viena, Austria, 2005. VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, P.D. 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. VARGAS, R.M.F.; BARROSO, M.S.T.; GÖES NETO, R.; SCOPEL, R.; FALCÃO, M.A.; SILVA, C.F.; CASSEL, E. Natural products obtained by subcritical and supercritical uid extraction from Achyrocline satureioides (Lam) D.C. using CO2. Industrial Crops and Products, v. 50, p. 430–435, 2013. VÁSQUEZ, F.M.; SUAREZ, M.A.; PÉREZ, A. Medicinal plants used in the Barros Área, Badajoz Province (Spain). Journal of ethnopharmacology, v.55, p.81-85, 1997. VELAZQUEZ-NUNEZ, M. J.; AVILA-SOSA, R.; PALOU, E.; LOPEZ-MALO, A. Antifungal activity of orange (Citrus sinensis var. valencia) peel essential oil applied by direct addition or vapor contact. Food Control, v. 31, p. 1-4, 2013. WARD, T.J.; WARD, K.D. Chiral Separations: A Review of Current Topics and Trends. Analytical Chemistry, v. 84, p. 626–635, 2012. WARRENBURG, S. Effects of fragrance on emotions: Moods and Physiology. Chemical Senses, v. 30, p. i248-i249, 2005. WEBER, S. T.; HEUBERGER, E. The Impact of Natural Odors on Affective States in Humans. Chemical Senses, v.33, p.433-440, 2008. WELKE, J.E.; ZINI, C.A. Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography for Analysis of Volatile Compounds in Foods and Beverages. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 22, p. 609-622, 2011. WELKE, J.E.; ZANUS, M.; LAZZAROTTO, M.; ZINI, C.A. Quantitative analysis of headspace volatile compounds using comprehensive two-dimensional gas chromatography and their contribution to the aroma of Chardonnay wine. Food Research International, v. 59, p. 85–99, 2014. WELP, A.; MANZ, B.; PESCHKE, E. Review, Development and validation of a high throughput direct radioimmunoassay for the quantitative determination of serum and plasma melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) in mice. Journal of Immunological Methods, v. 358, p. 1–8, 2010. WHO, World Health Organization, International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. Bulletin of the World Health Organization, v. 78, p. 413-426, 2000 (resumo em francês). WHO, World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020, 2013, 50 p. WHO, World Health Organization, Quality control methods for herbal materials: Updated edition of Quality control methods for medicinal plant materials 1998. 2011, 187 p. WIEBE, E.E. A randomized trail of aromatherapy to reduce anxiety before abortion. Effective Clinical Practice, v. 3, p. 166–169, 2000. WIEDMER, P.; CHAUDHARY, N.; RATH, M.; YI, C.X.; ANANTHAKRISHNAN, G.; NOGUEIRAS, R.; WIRTH, E.K.; KIRCHNER, H.; SCHWEIZER, U.; JONAS, W.; VEYRAT-DUREBEX, C.; ROHNER-JEANRENAUD, F.; SCHÜRMANN, A.; HANS-GEORG JOOST, H.; TSCHÖP, M.H.; PEREZ-TILVE, D. The HPA axis modulates the CNS melanocortin control of liver triacylglyceride metabolism. Physiology and Behavior, v. 105, p. 791-799, 2012. WINK, M. Annual plant reviews, functions and biotechnology of plant secondary metabolites. John Wiley and Sons Ltda, UK, 2nd. ed., v. 39, 2010, 424 p. WINK, M. Annual plant reviews, biochemistry of plant secondary metabolism. John Wiley and Sons Ltda, UK, 2nd. ed., v. 40, 2011, 464 p. WOELK, H.; SCHLÄFKE, S. A multi-center, double-blind, randomised study of the lavender oil preparation silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine, v. 17, p. 94–99, 2010. WOLFFENBÜTTEL, A. N. Base da química dos óleos essenciais e aromaterapia: abordagem técnica e científica. São Paulo: Roca, 2011, 292 p. WOLFFENBUTTEL, A.N.; ZAMBONI, A.; KERPEL DOS SANTOS, M.; TASSI BORILLE, B.; AMERICO AUGUSTIN, O.; DE CASSIA MARIOTTI, K.; LEAL, M.B.; PEREIRA LIMBERGER, R. Chemical Components of Citrus Essential Oils from Brazil. The Natural Products Journal, v. 5, p.14-27, 2015. WREGE, M.S.; OLIVEIRA, R.P.; JOÃO, P.L.; HERTER, F.G.; STEINMETZ, S.; MATZENAUER, R.; MALUF, J.R.T.; FERREIRA, J.S.A.; PEREIRA, I.S. Zoneamento Agroclimático para a Cultura dos Citros no RS. Documentos nº 117, EMBRAPA, PELOTAS, RS, 2004, 23p. WÜST, M.; CROTEAU, R.B. Hydroxylation of Specifically Deuterated Limonene Enantiomers by Cytochrome P450 Limonene-6-Hydroxylase Reveals the Mechanism of Multiple Product Formation, Biochemistry, v. 41, p. 1820-1827, 2002. XIAO, Z.-Y.; CHONG, Y.-T.; ZHOU, W.-X.; ZHANG, Y.-X. Acidic polysaccharose CA4-3 inhibits amyloid 1-42 induced BV2 microglia chemotaxis in vitro. Acta Pharmacologica Sinica, v. 34, Supplement S10.82, p. 117, 2013. YAMADA, K.; MIMAKI, Y.; SASHIDA, Y. Effects of inhaling the vapor of Lavandula burnatii super-derived essential oil and linalol on plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), catecholamine and gonadotropin levels in experimental menopausal female rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin, v.28, p.378–379, 2005. YAMAMOTO, N. FIJIWARA, S.; SAITO-JIZUMI, K.; KAMEI, A.; SHINOZAKI, F.; WATANABE, Y.; ABE, K.; NAKAMURA, A. Effects of Inhaled (S)-Linalool on Hypothalamic Gene Expression in Rats under Restraint Stress. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, v. 77, p. 2413-2418, 2013. YU, P.; AN, S.; TAI, F.; WANG, J.; WU, R.; WANG, B. Early social deprivation impairs pair bonding and alters serum corticosterone and the NAcc dopamine system in mandarin voles. Psychoneuroendocrinology, v. 38, p. 3128–3138, 2013. YUN, J. Limonene inhibits methamphetamine-induced locomotor activity via regulation of 5-HT neuronal function and dopamine release. Phytomedicine, v. 21, p. 883–887, 2014. ZHDANOVA, I.V.; WURTMAN, R.J.; REGAN, M.M.; TAYLOR, J.A.; SHI, J.P.; LECLAIR, O.U. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 86, p. 4727–4730, 2001. ZUPEKAN, T.; DUNN, J.C.Y. Adrenocortical cell transplantation reverses a murine model of adrenal failure. Journal of Pediatric Surgery, v. 46, p. 1208–1213, 2011.

Tipo	Arquivo
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532822.pdf

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532822.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532822.pdf
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_1165949.pdf
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_1133377.pdf
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_1117902.pdf
Folha de Rosto	Folha de rosto com assinaturas.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	TCLE 11agosto2015.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	TCLE 10072015.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO solicitações atendidas.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf
Declarações Diversas	Parecer Compesq Faculdade de Farmácia_UFRGS.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_1173344.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_1135292.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_1123368.pdf
Outros	Carta_pendências atendidas 11agosto2015.pdf
Outros	Carta das alterações 10072015.pdf
Outros	Instrumento de coletas de dados.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1135404.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1123654.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1173511.pdf
Projeto Detalhado	Projeto de Pesquisa 11agosto2015.pdf
Projeto Detalhado	Projeto de Pesquisa 10072015.pdf
Projeto Detalhado	Projeto de Pesquisa solicitações atendidas.pdf
Projeto Detalhado	Projeto de Pesquisa detalhado.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa:

Não