

Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpene

Biological activities of Linalool: current concepts and future possibilities of this monoterpene

Samuel Barbosa Camargo^{1*}, Darizy Flavia Silva Amorim de Vasconcelos²

¹Fisioterapeuta. Mestrando do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA.

²Professora Adjunto de Farmacologia do Departamento de Biorregulação e do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA.

Resumo

Introdução: O Linalol é um metabólito secundário, componente de óleos essenciais aromáticos de origem vegetal, sendo uma das substâncias mais importantes na indústria farmacêutica; é utilizado como fixador de fragrâncias, mas também pela medicina popular para efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, hipotensores, vasorrelaxantes, antinociceptivos e atividade antimicrobiana. Além dessas propriedades, tem ações hipnóticas, hipotérmicas e sedativas. **Objetivo:** Sistematizar o conhecimento acerca dos efeitos biológicos já conhecidos do Linalol e apresentar as futuras possibilidades para este monoterpene. **Metodologia:** A revisão sistemática da literatura conta com artigos publicados no período de 2001 a 2014, cuja busca foi realizada no primeiro semestre de 2014, a partir das palavras-chave e seus respectivos correlatos nos idiomas inglês e espanhol, nas bases de dados on-line PUBMED, MEDLINE e LILACS. Incluíram-se artigos que abordavam o uso de Linalol para diferentes fins. Houve ainda a inclusão de teses e dissertações que atendessem aos critérios de inclusão. Quanto aos excluídos, contam-se aqueles encontrados em duplicidade e os encontrados além do período de publicação estipulado. **Resultado:** Encontrou-se um total de 2.734 artigos relacionados à palavra-chave Linalol nos diferentes idiomas. A partir da leitura dos resumos e aplicação dos critérios de exclusão, selecionaram-se 37 artigos para discussão. **Conclusão:** O Linalol cria uma nova possibilidade terapêutica em diversas enfermidades, quando aplicado a órgãos e tecidos diferenciados. Poderá ser forte aliado do sistema cardiovascular, na redução e controle da pressão arterial, ainda tão difícil de ser alcançado, no controle da dor, seja crônica, inflamatória ou neuropática, e resultados recentes mostram o grande potencial do Linalol para uso na terapia anticâncer. Assim sendo, é necessária a realização de outros trabalhos, na intenção de melhor esclarecer os mecanismos e ações já conhecidos e buscar novas aplicações para este material.

Palavras-chave: Linalol. Efeitos fisiológicos de drogas. Vasodilatação. Hipotensão. Sistema Cardiovascular. Antinociceptivos. Antibacterianos.

Abstract

Introduction: Linalool is a secondary metabolite, which is a component of essential oils of plant origin and also one of the most important substances in the pharmaceutical industry; it is used as a fixative for fragrances, but also as anti-inflammatory, analgesic, hypotensive, vasorelaxant, antinociceptive and antimicrobial activity in popular medicine. In addition to these properties, it has hypnotic, sedative and hypothermic action. **Objective:** To systematize the knowledge about the known biological effects of Linalool and to present future possibilities for this monoterpene. **Methodology:** The systematic literature review includes articles published in the 2001-2014 period, whose search was conducted in the first half of 2014, from the keywords and their correlates in English and Spanish, on the on-line databases: PUBMED, MEDLINE and LILACS. Articles that addressed the use of Linalool for different purposes were also included. There was also the inclusion of theses and dissertations that met the inclusion criteria. As for the excluded ones, those which were in duplicate and beyond the stipulated period of publication have as well been counted. **Result:** We found a total of 2734 articles related to the keyword Linalool have been found in the aforementioned languages. From reading the abstracts and application of the exclusion criteria, 37 articles were selected for discussion. **Conclusion:** The Linalool creates a new therapeutic option against various diseases, when applied to different organs and tissues. It may be a strong ally of the cardiovascular system, reducing and controlling blood pressure, yet so difficult to achieve in the control of pain, being it chronic, neuropathic or inflammatory. Recent results show the great potential of the use of Linalool in anticancer therapy. Therefore, it is necessary to perform other work in order to better clarify the already known mechanisms and actions and seek new applications for this material.

Keywords: Linalool. Physiological Effects of drugs. Vasodilatation. Hypotension. Cardiovascular System. Analgesics. Anti-Bacterial agents.

INTRODUÇÃO

Óleos essenciais são substâncias naturais provenientes de plantas, constituídos principalmente por moléculas chamadas terpenos, que podem ser classificados

como hidrocarbonetos. Os monoterpenos (C₁₀) são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e pertencem a um grupo diverso de compostos químicos, de modo a constituir 90 % dos óleos essenciais¹, com enorme variedade de estruturas e com implicações em diversas atividades biológicas, tais como: bradicardia², hipotensão²⁻⁴, atividade antimicrobiana⁵, ações sedativas, anticonvulsivantes, hipnóticas e hipotérmicas, efeitos

Correspondente/ **Corresponding:** *Samuel Barbosa Camargo, Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Endereço: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brasil, CEP: 40110-902. Tel:(71)3283-8959. E-mail: samucabarbosa@hotmail.com

antiespasmódicos, vasorrelaxantes^{3,7} e atividade antinociceptiva^{8,9}.

O Linalol é componente desses óleos, extraídos de várias plantas da flora brasileira, principalmente das regiões Norte e Nordeste, como o pau-rosa (*Aniba rosaeodora*), a tangerina (*Citrus reticulata*), a bergamota (*Citrus bergamia*), o jasmim (*Jasminum auriculatum*) e da lavanda (*Lavandula dentata*), além do manjeriço (*Ocimum gratissimum*) e do coentro (*Coriandrum sativum*), estes últimos tão presentes na culinária brasileira. Considerado uma das substâncias mais importantes na indústria farmacêutica e de cosméticos, o Linalol vem sendo utilizado como fixador de fragrâncias. Aproximadamente 70 % dos compostos produzidos por essas indústrias contêm Linalol em sua fórmula; os produtos e perfumes mais refinados utilizam somente o Linalol natural¹⁰.

Propriedades químicas de Linalol

Caracterizado por 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol (Figura 1), o Linalol é um monoterpene alcoólico terciário acíclico de peso molecular de 154.25 g/mol, densidade de 0.862 g/mL, e fórmula (C₁₀H₁₈O)^{3,10}. Apresenta seu ponto de ebulição a 199 °C e solubilidade em água, na proporção de 1,589 g/L. Naturalmente encontrado na forma de dois estereoisômeros, 3R(-)-Linalol e 3S(+)-Linalol, tem odores distintos, com diferentes propriedades químicas e efeitos biológicos¹⁰. O isômero *levo* rotatório, *lincareol*, apresenta um aroma de lavanda e flores frescas, enquanto o *dextro* rotatório, *coriandrol*, um cheiro herbáceo, com tons de folhas envelhecidas, frequentemente descritas com características cítricas^{5,6}.

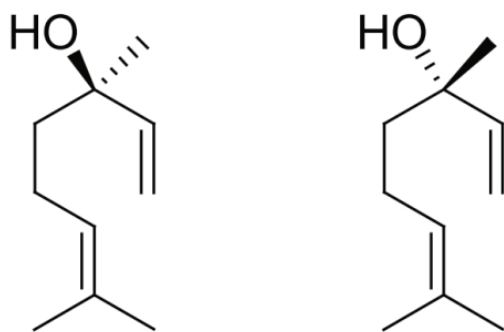


Figura 1 – Estruturas químicas do (-)-Linalol e (+)-Linalol

Fonte: Adaptado de Santos et al. (2011).

A redução da liberação ou produção do óxido nítrico é, em parte, responsável pelo mecanismo molecular da atividade antinociceptiva do Linalol^{7,8}. Quando

testado na dor neuropática, causada por ligadura do nervo periférico, reduziu, temporariamente, a dor mecânica ao ser administrado por sete dias consecutivos⁸. Com efeito anestésico local, inibiu neurônios do sistema nervoso central e sensorial, reduzindo a eficácia do impulso nervoso na liberação de acetilcolina, o que sugere a sua atuação sobre os canais de voltagem dependentes, como sódio, cálcio e potássio na junção neuromuscular⁹.

Outros efeitos também foram listados para o Linalol, tais como: antileishmaniose¹⁰ e antimicrobiano⁵, podendo ser utilizado no combate aos micro-organismos causadores de infecções hospitalares. Ações hipnóticas, hipotérmicas, bradicárdicas e sedativas, foram observadas quando inalado o chá de jasmim, rico em Linalol, por cerca de 1h. A partir da literatura, é possível avaliar a importância de Linalol para a indústria de cosméticos e fragrâncias, assim como para a saúde, por meio da medicina popular. Com base no exposto, o objetivo deste trabalho é sistematizar o conhecimento acerca de Linalol, com o intuito de abordar suas propriedades e efeitos biológicos conhecidos, assim como traçar as possibilidades futuras desse monoterpene.

METODOLOGIA

A revisão sistemática da literatura contemplou artigos publicados no período de 2001 a 2014, coletados nas bases de dados on-line PUBMED, MEDLINE e LILACS. A busca foi realizada durante o primeiro semestre de 2014, a partir das palavras-chave: Linalol, atividades biológicas, efeitos, vasorrelaxante, anti-hipertensivo, hipotensor, cardiovascular, antinociceptivo e antibacteriano, com seus respectivos correlatos em inglês e espanhol. Os artigos escolhidos foram originais que abordassem o uso de Linalol para diferentes fins, assim como seu efeito biológico. Incluíram-se ainda teses e dissertações que atendessem aos critérios, de forma a excluir apenas as revisões de literatura e as duplicidades encontradas.

O total de artigos resultante da busca foi de 2.734 nas diferentes bases de dados e idiomas, respeitando o período estipulado. A partir da leitura dos resumos e aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 37 artigos. Realizou-se uma síntese dos estudos de acordo as características das populações e dos efeitos biológicos. A população variou bastante desde ratos (24 estudos), passando por seres humanos (8 artigos), peixes (2 estudos), porcos (1 artigo), micro-organismos (3 estudos) e mosquito vetor da malária (1 artigo). Quanto ao tipo de estudo, os ensaios *in vivo* foram registrados em 26 trabalhos; já os *in vitro*, com culturas de células e testes teciduais, apareceram em 20 estudos.

Tabela 1 – Efeitos biológicos de Linalol

Tipo de Estudo	Tecido e/ou Espécie	Efeitos	Referências
<i>In vivo e In vitro</i>	Artéria aorta isolada de ratos	Hipotensão, bradicardia e vasorelaxamento	Siqueira et al. (2014)
<i>In vivo e In vitro</i>	Cultura de células de ratos	Hipotrigliceridemia	Jun et al. (2014)
<i>In vivo</i>	Peixes	Sedação e Anestesia	Heldwein et al. (2014)
<i>In vivo</i>	Pele de seres humanos	Dermatite de contato	Bjorkman et al. (2014)
<i>In vitro</i>	Cultura de micro-organismos	Antimicrobiano	Yang et al. (2014)
<i>In vitro</i>	Células cancerígenas de seres humanos	Apoptose de células tumorais. Anticâncer	Chang et al. (2014)
<i>In vivo</i>	Mosquitos vetores da malária	Controle dos vetores da malária	Nysembe et al. (2014)
<i>In vivo e In vitro</i>	Artéria mesentérica isolada de ratos	Hipotensão e vasorelaxamento	Anjos et al. (2013)
<i>In vivo e In vitro</i>	Cultura de células e tecido cerebral de ratos	Antidepressivo. Não causa proteção ou dano ao DNA	Coelho et al. (2013)
<i>In vitro</i>	Artéria mesentérica isolada de rato	vasorelaxamento	Cunha (2013)
<i>In vivo</i>	Ratos	Ansiolítico e sedativo	Tankam e Ito (2013)
<i>In vivo</i>	Ratos	Sedativo e sonífero	Zu et al. (2013)
<i>In vivo</i>	Pele de seres humanos	Linalol oxidado causa dermatite de contato	Christensson et al. (2012)
<i>In vivo</i>	Ratos	Reduz tolerância e dependência a morfina	Hosseinzadeh et al. (2012)
<i>In vivo</i>	Ratos	Reduz dor aguda e hiperalgesia	Katsuyama et al. (2012)
<i>In vitro</i>	Músculo liso da traqueia isolada de ratos	Antiespasmódico	Rocha (2011)
<i>In vivo e In vitro</i>	Cultura de neurônios isolados de ratos	Antinociceptivo em dor aguda e crônica	Batista (2010)
<i>In vitro</i>	Cultura de bactérias	Inibe o crescimento bacteriano	Soković et al. (2010)
<i>In vivo</i>	Pele de seres humanos	Linalol oxidado causa dermatite de contato	Christensson et al. (2010)
<i>In vivo</i>	Ratos	Diminui ansiedade e agressividade	Linck et al. (2010)
<i>In vivo e In vitro</i>	Artéria aorta, músculo liso vascular de ratos	Hipotensão, bradicardia e antiespasmódico	Rodrigues (2010)
<i>In vivo</i>	Neuropatia em nervo ciático de ratos	Anti-inflamatório e antinociceptivo	Burgos (2009)
<i>In vivo</i>	Ratos	Sedativo	Linck et al. (2009)
<i>In vivo</i>	Ratos	Antinociceptivo	Batista et al. (2008)
<i>In vivo</i>	Frequência cardíaca, pressão arterial de humanos	Modula níveis de cortisol. Alívio do stress	Hoferl et al. (2006)
<i>In vitro</i>	Células humanas	Antinociceptivo	Peana et al. (2006)
<i>In vitro</i>	Saliva de seres humanos	Antibacteriano	Alviano et al. (2005)
<i>In vivo</i>	Seres humanos	Sedativo, calmante e bradicárdico	Kuroda et al. (2005)
<i>In vitro</i>	Cerebelo isolado de ratos e neurônios da retina de peixes	Atua nas correntes iônicas	Narusuye (2005)
<i>In vivo</i>	Ratos	Analgésico e antinociceptivo	Peana et al. (2004)
<i>In vivo e In vitro</i>	Pele de ratos	Linalol oxidado causa dermatite de contato	Skold et al. (2004)
<i>In vivo</i>	Ratos	Anti-inflamatório e antinociceptivo	Peana et al. (2003)
<i>In vitro</i>	Cultura de macrófagos de ratos com <i>Leishmania amazonensis</i>	Antileishmanial. Lise celular de macrófago infectado	Rosa et al. (2003)
<i>In vivo e In vitro</i>	Pele de ratos	Linalol oxidado tem potencial alérgico	Basketter et al. (2002)
<i>In vivo e In vitro</i>	Pele de porcos	Linalol oxidado tem potencial alérgico	Skold et al. (2002)
<i>In vitro</i>	Cultura de células do córtex cerebral de ratos	Anticonvulsivante	Brum et al. (2001)
<i>In vitro</i>	Cultura de células do córtex cerebral de ratos	Interfere na transmissão glutamatérgica	Brum et al. (2001)

Fonte: Elaboração dos autores

EFEITOS BIOLÓGICOS

Cardiovasculares

Siqueira et al.¹² observaram hipotensão e bradicardia quando do uso em 1mg/kg de óleo essencial de pau-rosa, que apresenta altas concentrações de Linalol. Aumentando-se as doses para 10 e 20 mg/kg, a resposta hipotensora foi estatisticamente mais significativa. Já nas experiências *in vitro*, em preparação de artérias aorta com endotélio intacto, foi possível constatar o vasorelaxamento arterial¹². Corroborando, Anjos et al.² obtiveram efeitos hipotensores e relaxantes de Linalol com injeções intravenosas em ratos (Tabela 1).

Segundo Rodrigues⁴, Linalol parece ser incapaz de liberar fatores relaxantes derivados do endotélio, como o óxido nítrico, que causaria o relaxamento na musculatura lisa vascular; este dado foi reforçado, visto que não houve diferença estatística entre o relaxamento de preparações com o endotélio intacto e aquelas com endotélio removido⁴. Em discordância, Anjos et al.², com administração de L-NAME, um inibidor da síntese de óxido nítrico, mostrou alteração da resposta induzida por Linalol em doses de 1 e 5 mg/kg, o que sugere a real contribuição do óxido nítrico em sua ação².

A manutenção da contração do músculo liso depende do influxo de Ca²⁺, a partir do espaço extracelular. Os canais de K⁺ exercem funções fisiológicas, como manutenção do tônus vascular, regulação do potencial transmembrana, da resistência vascular, do fluxo sanguíneo e da pressão arterial⁴. Linalol foi capaz de induzir vasorrelaxamento pela inibição dos canais de cálcio sensíveis a voltagem³ e parece atuar no bloqueio destes, como é o caso de muitos fármacos utilizados no tratamento da hipertensão². Os enantiômeros de Linalol apresentam relaxamento significativo em anéis de artéria mesentérica superior de ratos²⁻⁴, pela ativação de receptores muscarínicos³.

Com a aplicação de Linalol em modelos experimentais após bivagotomia, a bradicardia foi completamente abolida e a hipotensão inicial não só foi abolida, mas revertida em efeito hipertensor, o que sugere a presença de mecanismos inicialmente reflexos via vago-vagal¹². Jun et al.¹³ trazem que o metabolismo de lipídios e a oxidação de ácidos graxos foram maiores em células estimuladas pelo Linalol; e o peso corporal dos ratos tratados foi menor do que aquele do grupo-controle. Sua administração reduziu os níveis plasmáticos de triglicérides em até 50 % e concentrações de colesterol plasmático, com diminuição de 12 % no colesterol total e 45 % nos níveis de LDL¹³.

Experiências de inalação com óleos essenciais à base de plantas mostraram uma fornecimento significativo dos compostos aromáticos ao plasma, de maneira dose-dependente¹³. Em um estudo realizado com humanos, Kuroda et al.¹¹ demonstraram que a estimulação olfatória pela inalação do chá de jasmim com grandes concentrações de (R)-(-)-Linalol¹¹, reduziu a frequência cardíaca e aumentou a atividade do sistema parassim-

pático por 40 min. Em contrapartida, a inalação do (S)-(+)-Linalol¹⁴ nas mesmas concentrações, provocaram aumentos significativos na frequência cardíaca e atividade nervosa simpática¹⁴.

Antinociceptivos

Em estudo para verificar possíveis danos ao DNA presente no sangue e em tecidos cerebrais, foi possível constatar que não houve aumento no índice de danos, nos grupos tratados com Linalol, de modo a sugerir que ele não apresenta efeitos genotóxicos ou mutagênicos, apesar do (-)-Linalol ser incapaz de proteger as células contra danos ao DNA induzidos por peróxido de hidrogênio¹⁹. Para avaliar seu efeito na nocicepção inflamatória persistente, estudos^{8,9} utilizaram um modelo de reação imunológica por meio de injeção intraplantar nas patas de ratos. A injeção induz profunda hipersensibilidade mecânica e térmica, bem como aumento no volume da pata.

O tratamento sistêmico agudo ou prolongado dos animais com (-)-Linalol foi efetivo na prevenção da hipernocicepção mecânica induzida e a nocicepção foi inibida pela administração sistêmica, via oral, intraperitoneal, central e periférica^{7,8,19,25,27}. Os resultados apresentados demonstram que Linalol produziu inibição significativa da resposta nociceptiva causada pelo glutamato injetado via intraplantar, na pata de camundongos, confirmando a hipótese de um envolvimento do sistema glutamatérgico na ação antinociceptiva do Linalol²⁶ (Tabela 1).

A pesquisa do potencial de Linalol em dor neuropática foi realizada em diferentes modelos animais, pela indução de danos ao nervo ciático^{7,8,19,21,25,27}. Nesses modelos de dor, a dimensão da hiperalgesia está relacionada à extensão da resposta inflamatória no sítio da lesão. O (-)-Linalol foi efetivo em bloquear a hipersensibilidade mecânica e térmica ao frio, induzida pela ligação parcial do nervo ciático. A dor neuropática é de difícil tratamento, pois a etiologia é heterogênea e fisiopatologia complexa. O tratamento agudo com (-)-Linalol reduziu significativamente as respostas de retirada de pata do animal, com efeito mantido por 6 horas após o tratamento¹⁹.

Em estudo sobre tolerância à dor e sua relação com a morfina, Hosseinzadeh et al. apresentam Linalol, como sendo capaz de inibir significativamente a tolerância à morfina, assim como sua dependência²¹. É importante mencionar que o (-)-Linalol foi também efetivo em modelos de dor crônica²⁶. Peana et al.⁷ afirmam que a atividade antinociceptiva de (-)-Linalol pode estar relacionada com a inibição da formação ou liberação de óxido nítrico e o glutamato seria um dos principais neurotransmissores envolvidos na nocicepção⁷. O (-)-Linalol reduziu a hiperalgesia térmica, provocada pela carragenina e pelo glutamato, com a avaliação do teste de retirada da pata. Houve diminuição do edema e dor induzidos por formalina, sugerindo ação anti-inflamatória para esse monoterpene⁸.

Já em 2003, Peana et al.²⁸ fizeram um estudo para avaliar o efeito de (-)-Linalol em convulsão induzida por ácido acético; ele se mostrou eficaz, apesar de não apre-

sentar efeito analgésico significativo no teste de placa quente, ao menos até a dose de tratamento de 100 mg/kg. O (-)-Linalol, portanto, produz antinocicepção pelo envolvimento de diferentes receptores e sistemas, sejam eles opioides, dopaminérgicos D2, adenosinérgicos A1 e A2A, sistema glutamatérgico e receptores muscarínicos^{7,8,28}.

Dermatológicos

Evidências de que Linalol poderia adquirir características alérgicas sempre existiram e talvez as impurezas, incluindo aquelas por auto-oxidação, participem desse processo de sensibilização. Durante 3 semanas de manipulação, pesquisadores²⁰ comprovaram que 5 dos 6 participantes do estudo reagiram alérgicamente ao creme, constituído com 3% de Linalol oxidado, e 4 também reagiram à fragrância em qualquer concentração. Os sintomas relatados foram eritema e prurido, seguido por infiltração da área, de forma dose-dependente. No estudo de Christensson et al.²³, dos 2900 pacientes testados, 200 (6,9%) mostraram teste de contato positivo para Linalol oxidado e 266 (9,2%) apresentaram reações alérgicas duvidosas. Em estudo semelhante, Batista afirmou que alergia de contato ao Linalol pode ter implicações para o paciente²⁴.

Nas investigações de Skold et al.²⁹, a amostra de Linalol, exposta durante 10 semanas ao ar, apresentou um resultado claramente positivo, com 75 % de Linalol e 4 % de hidroperóxido; e a amostra exposta 45 semanas, com 15 % de hidroperóxido e 30 % de Linalol, apresentou capacidade ainda mais forte de sensibilizar²⁹. Em estudo semelhante, uma análise química mostrou que os animais submetidos ao Linalol oxidado tornaram-se sensíveis, apresentando alguma reação alérgica³⁰. No trabalho de Basketter et al., após a redestilação de Linalol, todas as impurezas foram completamente removidas, resultando em um material purificado em 98,6 % de Linalol, o que levou a enfraquecimento, em potencial, de sua capacidade como alérgeno³¹.

Comportamentais

Kuroda et al.¹¹ investigaram o efeito sedativo sobre o sistema nervoso autônomo e os efeitos nos estados de humor. Os resultados afirmam que (R)-(-) Linalol diminuiu as escalas de humor negativo, tensão, ansiedade e hostilidade¹¹. Heldwein et al.¹⁶ trazem o uso de (S)(+)-Linalol, proveniente do óleo essencial de *lippia alba*, com efeito sedativo em peixes, a baixas concentrações, e com ação anestésica, nas altas concentrações. Os efeitos de Linalol entre ratos, no estudo de Linck et al.¹⁷, revelaram significativo aumento na interação social e da latência para o primeiro ataque entre eles, com diminuição do número e duração total dos ataques¹⁷.

Com relação à ansiedade, no teste claro/escuro, 3 % de Linalol inalado durante uma hora aumentou o tempo de permanência do animal na área iluminada, sugerindo uma atividade ansiolítica de Linalol¹⁷, sem induzir marcada sedação ou *déficits* motores¹⁸. Coelho et al.¹⁹ verificaram, no teste de suspensão da cauda, o efeito da administração

de (-)-Linalol, com uma diminuição no tempo de agitação. Em estudo com humanos, Hoferl et al.¹⁴ afirmam que os enantiômeros R e S demonstraram semelhante influência nos níveis de cortisol salivar, constatando a modulação do efeito relaxante, quando (+)Linalol e (-)Linalol promovem alívio do *stress*¹⁴ (Tabela 1).

O óleo essencial de *P. guineense* apresentou atividade sedativa e efeito ansiolítico com 5-6mg, em comparação com o grupo controle. O principal composto desse óleo essencial foi o Linalol (41,8 %), sugerindo indução de efeito tranquilizante, provocado pelo seu componente majoritário³⁴. Em ratos privados de sono, analisaram-se os componentes do óleo essencial de *Arachis hypogaea L.*; um dos seus principais componentes é o Linalol (16,1 %), de atividade sedativa e 1-octen-3-ol (8,4 %), produto da decomposição de Linalol. Esses compostos apresentaram potencial para aumentar o sono e os efeitos sedativos³⁵.

Antibacteriano e Antimicrobial

Microrganismos orais analisados por Alviano et al.⁵, em amostras de saliva humana, mostram que Linalol inibiu todos os micro-organismos testados com perfil de inibição semelhante à droga padrão, a clorexidina. A exposição de placa com culturas microbianas revelou que as áreas de crescimento e inibição de fungos e bactérias foram claramente distintas. A única região em que as células fúngicas foram incapazes de crescer foi na região do Linalol, sugerindo sua aplicação clínica no tratamento oral da candidíase⁵. Linalol apresenta bons efeitos antimicrobianos, por um mecanismo que pode ser atribuído à desnaturação das proteínas ou desidratação sobre as células vegetativas. Foi possível ainda averiguar um efeito inibitório mais potente sobre as bactérias Gram positivas do que contra as Gram negativas³⁶.

Antileishmanial

A inibição de crescimento do parasita *Leishmania amazonensis* pelo óleo essencial *C. cajucara* e Linalol purificado foi avaliada por Rosa et al., constatando-se que 15,0 ng/ml de óleo essencial foram capazes de matar 100 % dos parasitas em 60 minutos. Por meio de microscopia eletrônica de transmissão, observaram-se rompimento de membrana flagelar, inchaço mitocondrial e alterações macroscópicas na organização das cromatinas nucleares. Quando pré-tratados com óleo essencial, os índices de associação dos macrófagos foram 50 % menores do que o controle, independentemente da concentração do óleo essencial utilizado. Observou-se também que o nível de produção de óxido nítrico foi 170 % maior no grupo tratado, do que para os macrófagos controle¹⁰.

Outros Efeitos

Os resultados encontrados por Narusuye et al.¹⁵ em seus estudos sugerem que o Linalol suprime, não seletivamente, correntes dependentes de voltagem em neurônios sensoriais da retina de peixes e células ganglionares e do cerebelo de ratos. Os efeitos de Linalol na liberação

de glutamato e estimulação por potássio, assim como a captação de glutamato em membranas corticais, foram avaliados por Brum et al.^{32,33} em dois estudos do ano de 2001, cujos dados sugerem que o efeito anticonvulsivante de Linalol inclui uma interação direta com o complexo receptor de NMDA, discordando do apoio às ligações diretas com os receptores GABA, embora não possam ser descartadas³³.

Os resultados apresentados por Brum et al.^{32,33} são semelhantes aos descritos por Heldwein et al., que não detectaram a interação direta de Linalol com os receptores de GABA A em membranas corticais do rato. Nyasembe et al. procuraram testar a eficácia de Linalol em capturar populações de mosquitos vetores da malária. Aquelas com Linalol oxidado foram importantes na vigilância e captura dos vetores da malária³⁷. Chang et al. demonstraram em seus estudos a bioatividade de Linalol e seu efeito citotóxico em células cancerosas. Verificaram-se, portanto, bons efeitos inibitórios contra células cancerígenas da mama, região colorretal e fígado. A análise do ciclo celular confirmou também que o Linalol pode conduzir a apoptose e pode estimular o interferon-gama (IFN- γ), as interleucinas (IL-2, IL-4) e a secreção de fator de necrose tumoral (TNF- α)³⁸.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O Linalol recebe destaque, desde a medicina popular, na melhora de quadros como hipertensão e ansiedade, até sua indiscutível utilização em produtos da indústria de cosméticos e fragrâncias. Numerosas atividades biológicas têm sido descritas ao longo dos anos, de modo a trazer o Linalol como forte aliado do sistema cardiovascular na redução da pressão arterial e efeitos vasorrelaxantes, o que nos leva a coloca-lo como possível medicamento para o controle da hipertensão, ainda tão difícil de ser alcançado. Há ainda a possibilidade do uso de Linalol para o manejo da dor, seja crônica, inflamatória ou neuropática, uma vez que diversos estudos presentes nesta revisão mostraram seus efeitos na diminuição da nocicepção.

O uso futuro de Linalol na caracterização de substâncias com potencial alérgico, a exemplo de cremes e perfumes, pode ser alcançado. O controle e extermínio de fungos e bactérias foram abordados por diversos autores e trazidos por este estudo, de maneira a tornar viável a utilização de Linalol no combate de micro-organismos. Resultados recentes mostraram o grande potencial do Linalol para uso na terapia anticâncer, de modo a fornecer uma alternativa futura contra os tumores. O presente estudo mostrou diversas atividades biológicas de Linalol, mas estimula a realização de outros trabalhos, na intenção de melhor esclarecer os mecanismos e ações já conhecidos e buscar novas aplicações para este material.

REFERÊNCIAS

1. QUINTANS-JUNIOR, L. J. et al. B-Cyclodextrin-complexed (-)-Linalool produces antinociceptive effect superior to that of (-)-Linalool in experimental pain protocols. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v. 113, n. 3, p. 167-172, 2013.
2. ANJOS, P. J. C. et al. Cardiovascular effects induced by Linalool in normotensive and hypertensive rats. **Z. Naturforsch. C.**, Tubingen, v. 68, n. 5-6, p. 181-190, 2013.
3. CUNHA, P. S. **Efeito vasorrelaxante dos isômeros (+) e (-) – Linalol em artéria mesentérica de rato**. 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013.
4. RODRIGUES, K. M. S. **Ação do Linalol sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos**. 2010. 146f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual do Ceará, Brasil, Fortaleza, 2010.
5. ALVIANO, W. S. et al. Antimicrobial activity of Croton cajucara Benth Linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral Microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v. 20, n. 2, p. 101-105, 2005.
6. ROCHA, D. S. **Ação antiespasmódica do Linalol sobre músculo liso de traqueia isolada de ratos**. 2011. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2011.
7. PEANA, A. T. et al. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. **Life Sci.**, Oxford, v. 78, n. 7, p. 719-723, 2006.
8. PEANA, A. T. et al. Effects of (-)-Linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageen an, L-glutamate and prostaglandin E₂. **Eur. J. Pharmacol.**, Sassari, v. 485, n. 1-3, p. 165-174, 2004.
9. SIGMA-ALDRICH. **Linalool**. St. Louis: SIGMA, c2014. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/l2602?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 20 jun. 2014.
10. ROSA, M. do S. S. et al. Antileishmanial Activity of a Linalool-Rich Essential Oil from *Croton cajucara*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003.
11. KURODA, K. et al. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-) Linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. **Eur. J. Appl. Physiol.**, Berlin, v. 95, n. 2-3, p.107-114, 2005. DOI: 10.1007/s00421-005-1402-8.
12. SIQUEIRA, R. J. et al. Linalool-rich Rosewood Oil Induces Vago-vagal Bradycardic and Depressor Reflex in Rats. **Phytother. Res.**, London, v. 28, n. 1, p. 42-48, 2014.
13. JUN, H. et al. Aromatic terpenoid Linalool is an agonistic ligand for PPAR α that reduces plasma triglyceride levels and rewires the hepatic transcriptome and plasma metabolome. **J. Lip. Res.**, Bethesda, v. 55, n. 6, p. 1098-1110, 2014.
14. HOFERL, M. Chirality influences the effects of Linalool on physiological parameters of stress. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 72, n. 13, p.1188-1192, 2006.
15. NARUSUYE, K. et al. Linalool suppresses voltage-gated currents in sensory neurons and cerebellar Purkinje cells. **J. Neural Transm.**, Vienna, v. 112, n. 2, p. 193-203, 2005.
16. HELDWEIN, C. G. et al. S-(+)-Linalool from *Lippia alba*: sedative and anesthetic for silver catfish (*Rhamdia quelen*). **Vet. Anaesth. Analg.**, Oxford, v. 41, n. 6, p. 621-629, 2014. DOI:10.1111/vaa.12146.
17. LINCK, V. M. et al. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. **Phytotherapy**, Stuttgart, v. 17, n. 8-9, p. 679-683, 2010.
18. LINCK, V. M. et al. Inhaled Linalool-induced sedation in mice. **Phytotherapy**, Stuttgart, v. 16, n. 4, p. 303-307, 2009.
19. COELHO, V. et al. Neurobehavioral and genotoxic evaluation of (-)-Linalool in mice. **J. Nat. Med.**, Tokyo, v. 67, n. 4, p. 876-880, 2013.

20. BJORKMAN, Y. A. et al. Air-oxidized Linalool elicits eczema in allergic patients – a repeated open application test study. John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 70, n. 3, p. 129–138, 2014.
21. HOSSEINZADEH, H. et al. Effect of Linalool on Morphine Tolerance and Dependence in Mice. **Phytother. Res.**, London, v. 26, n. 9, p. 1399-1404, 2012.
22. CHRISTENSSON, J. B. et al. Air-oxidized Linalool – a frequent cause of fragrance contact allergy. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 67, n. 5, p. 247-259, 2012.
23. CHRISTENSSON, J. B. et al. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 62, n. 1, p. 32-41, 2010.
24. BATISTA, P. A. **Participação dos receptores glutamatérgicos e dos receptores de potencial transitório na ação antinociceptiva do (-) Linalol**. 2010. 100f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.
25. BURGOS, L. **Avaliação das propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias do (-) Linalol**. 2009. 49f. Dissertação (Mestrado e Genética e Toxicologia) – Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2009.
26. BATISTA, P. A. et al. Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-Linalool in mice. **Neurosci. Lett.**, Amsterdam, v. 440, n. 3, p. 299-303, 2008.
27. PEANA, A.T. et al. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. **Eur. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 460, n. 1, p. 37-41, 2003.
28. SKOLD, M. et al. Contact Allergens Formed on Air Exposure of Linalool. Identification and Quantification of Primary and Secondary Oxidation Products and the Effect on Skin Sensitization. **Chem. Res. Toxicol.**, Washington, v. 17, n. 12, p. 1697-1705, 2004.
29. SKOLD, M. et al. Studies on the autoxidation and sensitizing capacity of the fragrance chemical Linalool, identifying a Linalool hydroperoxide. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 46, n. 5, p. 267-272, 2002.
30. BASKETTER, D. A. et al. Investigation of the skin sensitizing activity of Linalool. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 47, n. 3, p. 161-164, 2002.
31. BRUM, L. F. S. et al. Effects of Linalool on Glutamate Release and Uptake in Mouse Cortical Synaptosomes. **Neurochem. Res.**, New York, v. 26, n. 3, p. 191-194, 2001.
32. BRUM, L. F. S. et al. Effects of Linalool on [3H] MK801 and [3H] Muscimol Binding in Mouse Cortical Membranes. **Phytother. Res.**, London, v. 15, n. 5, p. 422-425, 2001.
33. TANKAM, J. M.; ITO, M. Inhalation of the Essential Oil of *Piper guineense* from Cameroon Shows Sedative and Anxiolytic-Like Effects in Mice. **Biol. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 36, n. 10, p. 1608-1614, 2013.
34. ZU, X. et al. Sedative effects of *Arachis hypogaea* L. stem and leaf extracts on sleepdeprived rats. **Exp. Therap. Med.**, Athens, v. 6, n. 2, p. 601-605, 2013.
35. YANG, T. S. et al. Antimicrobial activity of the essential oil of *Glossogyne tenuifolia* against selected pathogens. **J. Sci. Food Agric.**, London, v. 94, n. 14, p. 2965-71, 2014. DOI: 10.1002/jsfa.6641.
36. SOKOVIĆ, M. et al. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. **Molecules**, Basel, v. 15, n. 11, p. 7532-7546, 2010.
37. NYASEMBE, V. O. et al. Development and assessment of plant-based synthetic odor baits for surveillance and control of malaria vectors. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 2, p. 898-18, 2014.
38. CHANG, M-Y.; SHEN, Y-L. Linalool Exhibits Cytotoxic Effects by Activating Antitumor Immunity. **Molecules**, Basel, v. 19, n. 5, p. 6694-6706, 2014.

Submetido em: 6/10/2014

Aceito em: 15/12/2014