PINETONINA®

Óleo essencial

Óleo essencial é um princípio ativo natural,proveniente de plantas aromáticas medicinais. Acredita-se que na natureza,existam mais de 30 mil espécies vegetais produtoras de óleos essenciais.
Vale ressaltar que os óleos essenciais são formados dentro da planta e quando extraídos de forma a preservar sua qualidade terapêutica,os óleos propagam essa atividade e transferem seus princípios ativos naturais para outros organismos vivos,como humanos e animais. Cópias, produzidas em laboratórios,são chamadas de essências,e nãopossuem poder medicinal. O óleo essencial é a forma mais concentrada de princípio ativo vegetal.Em média,utiliza- se 100Kg para produzir 1L de óleo.
Quando utilizados de forma correta,os óleos essenciais possuem um potencial que excede a expectativa da aplicação,superando a maioria das opções conhecidas como tratamentos convencionais de saúde. São substâncias 100% naturais, com enorme versatilidade, muito seguras e eficientes na aplicação.
Óleos essenciais podem ser aplicados tanto pelas vias olfativas quanto cutânea,esta podendo ser em quase todas as partes do corpo humano, exceto nos olhos. Pode-se tratar cabelos, couro cabeludo, unhas, pele, musculatura, vias respiratórias, sistema nervoso, sistema circulatório, enfim. Outra técnica que utiliza de óleos essenciais é a aromaterapia, que tem como foco o equilíbrio das emoções através de estímulos ao sistema límbico.

Interação dos óleos essenciais nos mecanismos biológicos pela via intranasal

A cavidade nasal apresenta caraterísticas histológicas e fisiológicas especiais como a extensa vascularização, a elevada permeabilidade da sua mucosa e a presença de microvilosidades a nível epitelial que aumentam a superfície disponível para absorção. Esta via de administração escapa ainda ao efeito de primeira passagem,o que permite um rápido início de ação terapêutica e a utilização de uma menor dose da substância ativa. A lipossolubilidade e o peso molecular da ssubstâncias são fatores fundamentais para a absorção nasal. Atendendo a que a natureza da mucosa nasal é predominantemente lipófila, a permeação de substâncias através da membrana aumenta como aumento da sua lipossolubilidade. Assim,moléculas de natureza polar não atravessam facilmente as membranas biológicas. Nos últimos anos,a via de administração nasal tem apresentado grande interesse para a comunidade científica devido às caraterísticas particulares da cavida de nasal, que permite a absorção de medicamentos de ação tópica,de ação sistêmica ou que pretendam alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC). O acesso ao SNC de fármacos através da via de administração nasal tem sido uma área de investigação de crescente interesse. Estudos sugerem que os fármacos administrados pela via nasal podem alcançar o cérebro através das vias diretas,que envolvem componentes dos nervos olfativo e trigêmeo presentes no epitélio nasal ou da via indireta,através da circulação sistêmica.
As micro enanoemulsões são utilizadas como sistemas terapêuticos de veiculação de ativos, favorecendo a sua solubilização bem como a sua liberação modificada. A sua natureza lipídica e o tamanho das suas gotículas facilitam a permeação dos fármacos através da mucosa nasal, sendo assim a forma ideal para a veiculação de óleos essenciais, para aplicação nasal.

Distúrbios de sono e ansiedade

Distúrbios do sono caracterizam-se pela dificuldade em iniciar e manter o sono, ou dormir de maneira não reparadora, o que repercute nas atividades diurnas. A pessoa se sente cansada, irritada, sonolenta, com dores no corpo, desanimada, mal humorada e apresenta alterações de memória. Entre as principais causas estão a ansiedade, o estresse e a depressão, possivelmente causados por problemas financeiros, familiares e profissionais. Atualmente, nove em cada dez brasileiros no mercado de trabalho apresentam sintomas de ansiedade. Quase metade (47%) sofre de algum nível de depressão, recorrente em 14% dos casos. Os dados são da última pesquisa da Isma-BR, representante local da *International Stress Management Association*, organização sem fins lucrativos dedicada ao tema.
Os transtornos mentais e emocionais são a segunda causa de afastamento do serviço. Nos últimos dez anos, a concessão de auxílio-doença acidentário devido a tais males aumentou em quase 20 vezes, segundo o Ministério da Previdência Social. Com frequência, os doentes ficam mais de 100 dias longe de suas funções. Em todo o mundo, os gastos relacionados a transtornos emocionais e psicológicos podem chegar a 6 trilhões de dólares até 2030, mais do que a soma dos custos com diabetes, doenças respiratórias e câncer, apontam estimativas do Fórum Econômico Mundial. A previsão pode ser subestimada, já que dois terços dos indivíduos não procuram auxílio médico especializado.
No Brasil, os transtornos mentais são a terceira causa de longos afastamentos do trabalho por doença. Em 2011, eles foram responsáveis pelo pagamento de mais de 211 milhões de reais a novos beneficiários, de acordo com um levantamento do médico do trabalho João Silvestre da Silva-Junior, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
O último Anuário Estatístico de Acidentes do Trabalho, do Dieese, departamento público de estudos socioeconômicos, revela que o número de pessoas afastadas do emprego e que receberam auxílio do INSS chegou a 16.381, em junho de 2015. Episódios depressivos, transtornos ansiosos, reações ao estresse grave e transtornos de adaptação foram os principais diagnósticos.

Pinetonina®

Pinetonina® é um fitocomplexo, derivado de óleos essenciais, indicado para promover o bem-estar, diminuir sintomas do estresse, como agitação, ansiedade e insônia. Desenvolvido por um processo altamente tecnológico, cada óleo essencial foi cuidadosamente escolhido por suas propriedades terapêuticas, e formulados em um *blend* especial para aplicação por via nasal. Dessa forma, acessa regiões do SNC, modulando as atividades de neurotransmissores excitatórios, promovendo relaxamento, equilíbrio emocional e aliviando sintomas do estresse e insônia. Por se tratar de substâncias naturais,
e por estarem adicionados em uma formulação exclusiva que garante sua correta absorção, sua aplicação nasal é totalmente segura e eficaz.
Entre os compostos bioativos presentes na **Pinetonina®**, destacam-se o linalol e o anetol, compostos presentes em óleos essenciais de plantas aromáticas, como por exemplo a lavanda. Suas principais atividades terapêuticas e ansiolíticas estão relacionadas com interações com o SNC, promovendo relaxamento.

Concentração e Dose

A **Pinetonina®** pode ser manipulada nas concentrações 30% e 50%, em soro fisiológico.

Spray nasal: pulverizar 1 jato em cada narina, de 1 a 2x ao dia. É importante que a embalagem seja específica para spray nasal, para que a vasão possa atingir adequadamente obulbo olfativo.

Aplicações

- Melhora do estado de humor e bem estar;
- Distúrbios de ansiedade;
- Distúrbios do sono;
- Diminuição dos sintomas de estresse;
- Diminuição de níveis de cortisol.

Vantagens

- Promove relaxamento do corpo e da mente;
- Melhora qualidade do sono, sem causar sonolência diurna ou sedação;
- Origem 100% natural;
- Não possui efeitos colaterais;
- Não possui toxicidade.

Mecanismo de ação

Vários processos fisiológicos, incluindo sono, aprendizagem, memória e sensação de dor, são controlados por neurotransmissores inibitórios e excitatórios que interagem com canais iônicos, que constituem a base molecular desses processos.

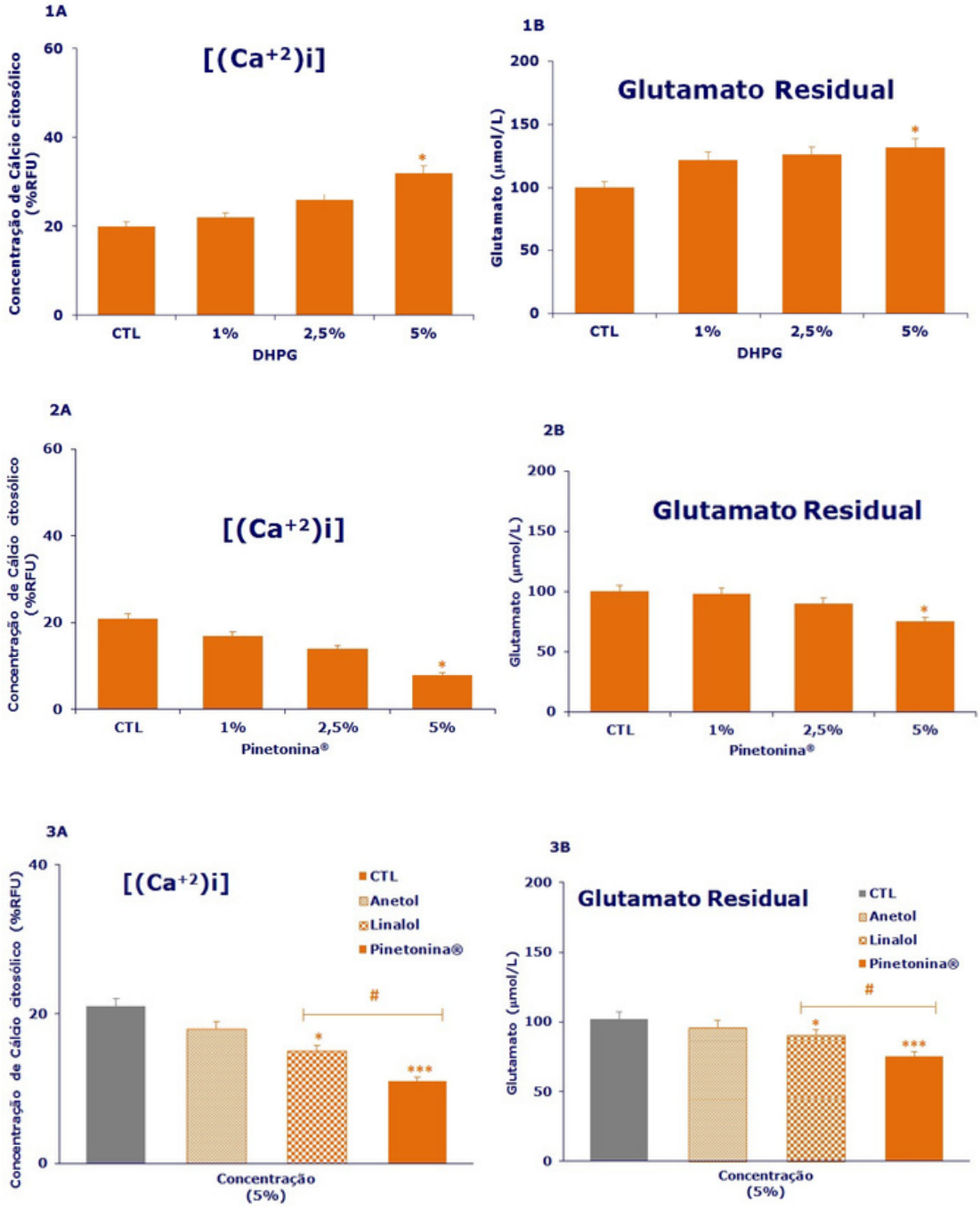
Glutamato
A síntese do glutamato acontece através de duas vias distintas, e é liberado por exocitose das vesículas contendo o transmissor através de um processo dependente de Cálcio (Ca^{2+}). O glutamato é removido da fenda sináptica por transportadores de recaptação do glutamato, e esses transportadores são dependentes de Sódio (Na^{+}). Os receptores de glutamato são divididos nos subgrupos ionotrópicos e metabotrópicos.
Os receptores ionotrópicos de glutamato medeiam as respostas sinápticas excitatórias rápidas. Esses receptores são canais seletivos de cátions constituídos por múltiplas subunidades que, ao serem ativadas, permitem o fluxo de íons NA^{+}, K^{+} e Ca^{2+} através das membranas plasmáticas. Existem três subtipos de canais de íons regulados pelo glutamato, classificados de acordo com a sua ativação pelos agonistas seletivos AMPA, cainato e NMDA.

O fitocomplexo **Pinetonina®** consegue, através da mucosa nasal, atingir regiões do SNC, capazes de modular os níveis de Ca^{2+} intracelular, que consequentemente causa uma redução dos níveis de glutamato. Sendo este o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, são provados benefícios no controle dos estados de insônia, estresse e ansiedade.

Estudos de Eficácia

Estudos de Pinetonina®

Avaliação da concentração de cálcio e glutamato (*in vitro*)
As medidas da concentração de cálcio citosólico [$(Ca^{+2})i$] foram realizadas pelo método de espectrofluorometria usando o método Fura 2-AM. A resposta funcional das células foi avaliada pela alteração de [$(Ca^{+2})i$] em resposta ao tratamento com DHPG (Dihidroxifenilglicina) como controle, linalol, anetol e **Pinetonina®** nas seguintes concentrações: 1%, 2,5% e 5% em comparação com níveis basais.



Gráficos: *Níveis de cálcio intracelular e resíduodeglutamato nos sobrenadantes das culturas de astrócitos. (1) Culturas tratadas com o agonistadereceptor glutamatérgico, DHPG. (2) Culturas tratadas com Pinetonina®. (*) P < 0,05; (***) P<0,01-significativo em relação ao controle, ANOVA, Tukey; (#) P < 0,05 – significativo em relaçãoaotratamento com linalol. Ensaios realizados em triplicata. GraphPadPrismV.5.0.*

Os resultados apresentados nos gráficos mostramaaçãoagonista do DHPG aumentando, de modo linear, a concentração de cálcio intracelular.Ao observarmos os níveis de glutamato liberado no meio de cultura de astrócitos, observamosoaumento, também de modo linear, deste aminoácido excitatório. Ao observarmos os astrócitos tratados com **Pinetonina®** (2), podemos perceber que os níveis de cálcio intracelular são reduzidos a partir da concentração de 2,5%.

Por fim, os gráficos 3, indicam que o tratamento prévio com **Pinetonina®** consegue alterar ometabolismo do cálcio intracelular quando osastrócitos são expostos a estes compostos. Além disso, a relação entre o balanço intracelular de cálcio e a liberação de glutamato no meio de cultura das células tratadas, indicam que a interferência na homeostase deste cátion é mais pronunciada pela **Pinetonina®** quando comparada às células controle e às células tratadas com linalol e anetol apenas, demonstrando clara superioridade da ação do *blend*, graças à sinergia entre os componentes.

Avaliação do cortisol salivar
Foram avaliados 30 voluntários, com idades entre 18 e 35 anos, do sexo masculino, todos estudantes universitários, divididos em três grupos: controle (sem aplicação), salina e **Pinetonina®**, ambos com aplicação intranasal de 2 puffs em cada narina, duas vezes ao dia. As coletas de saliva foram efetuadas pelos próprios voluntários, considerando-se esta como etapa zero, e após completar 15 dias de uso de **Pinetonina®**. Os grupos avaliados foram divididos em grupo controle (sem aplicação), grupo salina e grupo **Pinetonina®**, ambos com aplicação intranasal e 2 puffs em cada narina, duas vezes ao dia.
O gráfico 4 mostra redução significativa ($p < 0,05$) nos níveis de cortisol salivar no grupo que recebeu **Pinetonina®**. Os grupos tratados com salina, no mesmo esquema, não apresentaram redução significativa.

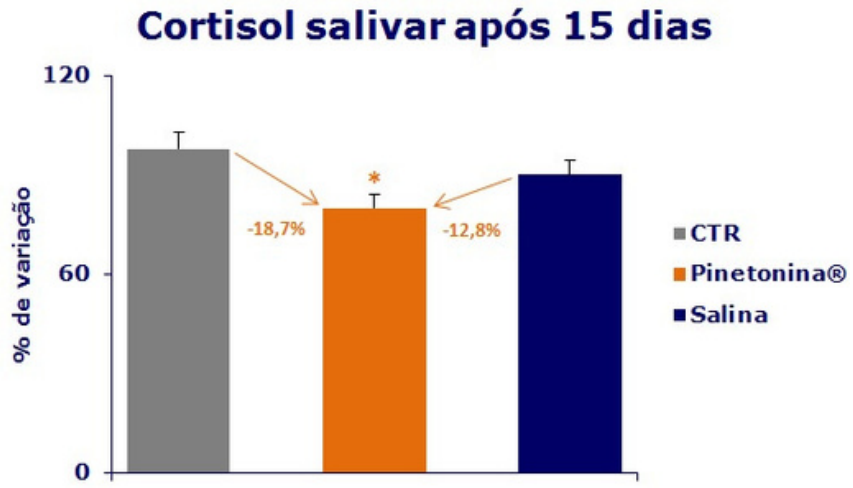
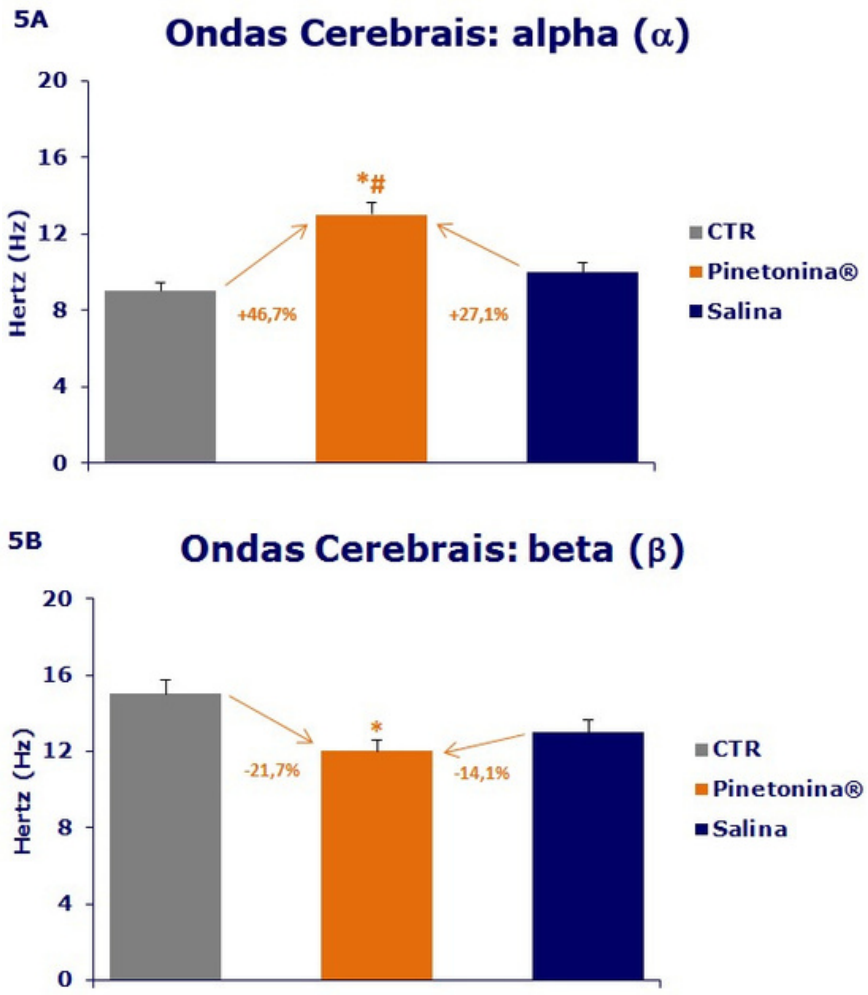


Gráfico 4: *Variação do nível de cortisol salivarentre os grupos de voluntários que receberam Pinetonina®, salina e sem tratamento. O grupo tratado com Pinetonina® obteve média menor (%) quando comparado ao grupo controle (sem tratamento) e quando comparado ao grupo tratado com salina. (*) P < 0,05 - significativo em relação ao controle, ANOVA, Tukey. Ensaios realizados em triplicata. GraphPad Prism V.5.0.*

Avaliação do eletroencefalograma
Para obtenção de ondas registradas no eletroencefalograma, foram avaliados 30 voluntários, com idades entre 18 e 35 anos, do sexo masculino, todos estudantes universitários, divididos em três grupos: controle (sem aplicação), salina e **Pinetonina®**, ambos com aplicação intranasal de 2 puffs em cada narina, duas vezes ao dia.

A avaliação do eletroencefalograma dos voluntários que receberam **Pinetonina®** e salina, além daqueles que não receberam nenhum tipo de produto, mostrou que o uso da **Pinetonina®** influenciou no padrão de ondas alfa e ondas beta. Voluntários tratados com **Pinetonina®** tiveram aumento significativo ($p < 0,05$) na frequência (Hz) das ondas alfa, que são ondas relacionadas ao relaxamento (gráfico 5A).

No gráfico 5B, observamos que os voluntários que receberam **Pinetonina®** apresentaram redução na frequência das ondas beta, ondas estas relacionadas ao alerta, que apesar de importante para o funcionamento cognitivo eficaz durante todo o dia, podem traduzir-se em estresse, ansiedade e inquietação.



Gráficos: *Padrão de frequência das ondascerebrais alfa e beta. (A) Aumento significativo na frequência de ondas alfa do grupo que recebeuPinetonina® quando comparado aos grupos salina e controle (sem aplicação intranasal). (B) Reduçãona frequência de ondas beta do grupo Pinetonina® quando comparado aos grupos salina e controle.(*) p < 0,05 - significativo em relação ao controle, ANOVA, Tukey. Ensaios realizadosem triplicata. GraphPad Prism V.5.0.*

Após a realização dos testes *in vitro* e *in vivo*, podemos concluir que a **Pinetonina®** foi capaz de reduzir a concentração de cálcio e por consequência, diminuir a liberação de glutamato (neurotransmissor excitatório) para os o brenadante das culturas de astrócitos, sugerindo atividade moduladora entre os sistemas excitatórios e inibitórios do SNC. A dosagem de cortisol salivar dos voluntários que fizeram aplicação intranasal de **Pinetonina®** nos permite concluir que os níveis deste hormônio,que se encontram elevados em situações de estresse, tiveram seu valor reduzido. Associado à redução do cortisol salivar, observou- se aumento no padrão de ondas alfa no SNC, indicando que a **Pinetonina®** pode promover relaxamento, ao mesmo tempo que reduz as ondas beta, responsáveis pelo estado de alerta. Com base nos resultados dos testes, podemos sugerir que o composto não é citotóxico.

Referências Bibliográficas

1. Amaral, F. Técnicas de Aplicação de Óleos Essenciais – 1ª Ed.
2. Samarão, F.R.L.B.A. Novos sistemas terapêuticos para administração nasal de fármacos. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.
3. Forman S.A. et al. Farmacologia da neurotransmissão GABAérgia e glutamatérgica. Princípios de Farmacologia do Sistema Nervoso Central.
4. Afshar M.K. et al. Lavender fragrance essential oil and the quality of sleep in postpartum women. Iranian Red. Crescent Med. J., 2015.
5. WonJong, Kim; Myung-Haeng, Hur. Inhalation effects of aroma essential oil on quality of sleep for shift nurses after night work. J Korean Acad. Nurs., 2016.
6. Amaral F. et al. Pinetonina: avaliação da secreção de melatonina e cortisol e avaliação da atividade moduladora sobre o padrão de ondas cerebrais do eletroencefalograma. Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais, 2017.
7. Gnatta, J.R. et al. O uso da aromaterapia no alívio da ansiedade. Acta Paul Enferm, 2011.

Última atualização: 16/03/2018 BM
14/05/2020 RS