



**UFC**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**CARLA DA SILVA CUNHA**

**Efeitos Antidepressivos e Ansiolíticos do Extrato de *Erythrina velutina* em  
um Modelo de Depressão Induzido por Estresse Crônico Imprevisível**

**FORTALEZA**

**2025**

CARLA DA SILVA CUNHA

Efeitos Antidepressivos e Ansiolíticos do Extrato de *Erythrina velutina* em um Modelo de  
Depressão Induzido por Estresse Crônico Imprevisível

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Neuropsicofarmacologia.

Orientador: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Coorientador: Prof. Dr. Jose Eduardo Ribeiro Honório Júnior

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- C977e Cunha, Carla da Silva.  
Efeitos antidepressivos e ansiolíticos do extrato de *Erythrina velutina* em um modelo de depressão induzido por estresse crônico imprevisível / Carla da Silva Cunha. – 2025.  
90 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.  
Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.  
Coorientação: Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Júnior.
1. Depressão. 2. Ansiedade. 3. Plantas medicinais. 4. *Erythrina*. I. Título.
- CDD 615.1
-

CARLA DA SILVA CUNHA

Efeitos Antidepressivos e Ansiolíticos do Extrato de *Erythrina velutina* em um Modelo de  
Depressão Induzido por Estresse Crônico Imprevisível

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Neuropsicofarmacologia.

Orientador: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Coorientador: Prof. Dr. Jose Eduardo Ribeiro Honório Júnior

Aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Júnior (Coorientador)  
Centro Universitário Christus

---

Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Edna Maria Camelo Chaves  
Universidade Estadual do Ceará

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora e meu coorientador, Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos e Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Júnior, pela orientação dedicada, pelas contribuições rigorosas ao longo do processo e por todo o incentivo ao desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores convidados para a banca examinadora, pelo tempo gentilmente disponibilizado, pelas leituras atentas e pelas valiosas sugestões oferecidas.

Aos amigos, especialmente Pauliane Valeska, Luanny Raquel, Edna Fernandes e Vanessa Chagas, e colegas de laboratório, pelas discussões produtivas, pelas críticas construtivas e pela companhia durante os desafios e aprendizados da trajetória acadêmica.

À Profa. Dra. Kalyne Leal e à aluna Gladysane Santos, do Centro de Estudos Farmacêuticos e Cosméticos (CEFAC), pela parceria e pelo apoio técnico essencial à obtenção do extrato utilizado nesta pesquisa. Ao Dr. Arnaldo Viana, pela colaboração e apoio técnico na análise de monoaminas. À Kátia Dias pelo apoio e conhecimentos gentilmente compartilhados.

Aos funcionários do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia (DFF), pela assistência prestativa e pelo suporte técnico durante a realização das atividades experimentais.

À minha família, minha mãe Alina Pimentel, minha tia Cleonice Pimentel e meu irmão Sirley Pimentel, pelo apoio incondicional, incentivo e amor constantes em todas as etapas desse percurso. À minha namorada, pelo companheirismo, compreensão e força que me sustentaram em momentos difíceis.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

## RESUMO

A depressão possui alta prevalência mundial e é comumente comórbida da ansiedade. *Erythrina velutina* Willd. é uma planta com inúmeros efeitos biológicos – porém, poucos estudos *in vivo* avaliaram seu papel na depressão. Assim, objetivou-se estudar os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *E. velutina* em um modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível (ECI). Camundongos fêmeas foram submetidos a um protocolo de ECI por 21 dias. Nos últimos sete dias, administraram-se os seguintes tratamentos: solução salina (SAL), extrato hidroalcoólico de *E. velutina* na dose de 100mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Os animais foram divididos em grupos sem estresse (SEM) e com estresse (ECI): SEM+SAL, SEM+EEV100, SEM+DSV20, ECI+SAL, ECI+EEV100 e ECI+DSV20. Realizou-se pesagem semanal dos animais para o cálculo da variação de peso. No 21º e 22º dias, executaram-se testes comportamentais de campo aberto, labirinto em cruz elevado, nado forçado e *splash*. Posteriormente os animais foram eutanasiados e as áreas cerebrais de córtex pré-frontal (CPF) e corpo estriado (CE) foram dissecadas para dosagem de dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Observou-se que o extrato não afetou a atividade locomotora dos animais. No teste de campo aberto, os grupos tratados com extrato promoveram aumento de *grooming*. Ademais, os grupos de ECI (ECI+SAL e ECI+DSV20) reduziram o *rearing*. No teste de nado forçado, o ECI induziu comportamento depressivo-símile, e o extrato reverteu esse efeito. No teste de *splash*, observaram-se dados significativos apenas no parâmetro de tempo de latência para iniciar o *grooming*, em que animais não estressados tratados com o extrato apresentaram redução nessa variável, enquanto na presença do ECI foi observado um aumento desse parâmetro. No teste de labirinto em cruz elevado, o tempo gasto nos braços abertos e fechados, bem como o número de entradas nos braços abertos indicaram ação ansiolítica do extrato. Outrossim, o ECI promoveu ganho de peso nos animais, e esse efeito não foi revertido pelo extrato nem pela desvenlafaxina. Ademais, as concentrações de DA foram aumentadas pelo extrato na presença do ECI no CE e CPF, enquanto as concentrações de 5-HT aumentaram em ambas áreas cerebrais na presença ou ausência de ECI. Em conclusão, os achados indicam que o extrato EEV100 apresentou efeitos antidepressivos e ansiolíticos no modelo de ECI, possivelmente associados à modulação de DA e 5-HT. Ressalta-se que este é o primeiro estudo a investigar os efeitos de *E. velutina* em um modelo de ECI utilizando camundongos.

**Palavras-chave:** Depressão. Ansiedade. Plantas medicinais. *Erythrina*.

## ABSTRACT

### Antidepressant and Anxiolytic Effects of *Erythrina velutina* Extract in a Model of Depression Induced by Unpredictable Chronic Stress

Depression has a high worldwide prevalence and is commonly comorbid with anxiety. *Erythrina velutina* Willd. is a plant with considerable biological effects – however, few in vivo studies have evaluated its role in depression. Therefore, we aimed to study the effects of the hydroalcoholic extract of *E. velutina* leaves in an animal model of depression caused by chronic unpredictable stress (CUS). Female Swiss mice were subjected to an CUS protocol for 21 days. On the last seven days, the following treatments were administered orally: saline solution (SAL), hydroalcoholic extract of *E. velutina* at a dose of 100 mg/kg (EEV100), or desvenlafaxine at a dose of 20 mg/kg (DSV20). The animals were divided into non-stress (SEM) and stressed (ECI) groups: SEM+SAL, SEM+EEV100, SEM+DSV20, ECI+SAL, ECI+EEV100, and ECI+DSV20. The animals were weighed weekly to calculate weight variation. On days 21 and 22, behavioral tests were performed in the open field, elevated plus maze, forced swimming, and splash tests. The animals were then euthanized, and the prefrontal cortex (PFC) and striatum (STR) brain areas were dissected to measure dopamine (DA) and serotonin (5-HT) levels. The extract did not affect the animal's locomotor activity. In the open field test, the extract-treated groups showed increased grooming. Furthermore, the CUS groups (ECI+SAL and ECI+DSV20) reduced rearing. In the forced swimming test, CUS induced depressive-like behavior, and the extract reversed this effect. In the splash test, significant findings were observed only in the latency to initiate grooming, where non-stressed animals treated with the extract showed reduced latency, whereas stressed animals treated with the extract showed an increase in this parameter. In the elevated plus maze test, the time spent in the open and closed arms, as well as the number of entries into the open arms, indicated anxiolytic action of the extract. Additionally, CUS promoted weight gain in the animals. Furthermore, an increase in DA and 5-HT levels was observed in the STR and PFC of groups treated with the extract. It is noteworthy that this is the first study to evaluate the effects of *E. velutina* in a model of CUS in female Swiss mice. The results suggest that the hydroalcoholic extract of *E. velutina* exerts antidepressant and anxiolytic action in animals subjected to CUS, which is possibly related to the modulation of the monoaminergic system.

**Keywords:** Depression. Anxiety. Medicinal plants. *Erythrina*.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– <i>Erythrina velutina</i> Willd.....	12
Figura 2	– Estrutura molecular do succinato de desvelanfaxina.....	27
Figura 3	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) no número de travessias e <i>grooming</i> de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	37
Figura 4	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) no comportamento de <i>rearing</i> de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	38
Figura 5	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) no tempo de imobilidade de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	39
Figura 6	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) no tempo de latência, frequência e tempo gasto no <i>grooming</i> de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	40
Figura 7	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) no número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados de animais em modelo de estresse crônico imprevisível....	42
Figura 8	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) na variação de peso de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	43
Figura 9	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de dopamina do corpo estriado de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	44
Figura 10	– Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de dopamina do córtex pré-frontal de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	45



Figura 11 – Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de serotonina do corpo estriado animais modelo de estresse crônico imprevisível.....	46
Figura 12 – Efeitos da administração do extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de serotonina no córtex pré-frontal de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.....	47

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Cronograma de indução de depressão por estresse crônico imprevisível.....	28
---	----

## LISTA DE SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina ou serotonina
5-HTP	5-hidroxi-triptofano
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CE	Corpo Estriado
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CPF	Córtex Pré-frontal
DA	Dopamina
NA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-5-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DSV20	Desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg
ECI	Estresse Crônico Imprevisível
EEV100	Extrato de <i>Erythrina velutina</i> na dose de 100 mg/kg
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
TDM	Transtorno Depressivo Maior
NA	Noradrenalina
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IRN	Inibidor da Recaptação de Noradrenalina
ISRS	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina
ISRSN	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina
NA	Noradrenalina
NF-kB	Fator Nuclear kappa B
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro

SAL	Solução Salina
SNC	Sistema Nervoso Central
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	8
<b>1.1 Gênero <i>Erythrina</i></b>	9
1.1.1 <i>Erythrina velutina</i> Willd.	11
1.1.1.1 <i>Aspectos botânicos</i>	11
1.1.1.2 <i>Etnofarmacologia</i>	12
1.1.1.3 <i>Atividade biológica</i>	13
<b>1.2 Depressão</b>	15
1.2.1 Teorias neurobiológicas da gênese da depressão	15
1.2.1.1 <i>Sistema monoaminérgico</i>	17
1.2.2 Prevalência e incidência	18
1.2.3 Fatores de risco e comorbidades	19
1.2.3.1 <i>Ansiedade</i>	20
1.2.4 Qualidade de vida	21
1.2.5 Farmacoterapia	22
1.2.6 Modelo animal de estresse crônico imprevisível	23
<b>1.3 Justificativa da pesquisa</b>	24
<b>3 OBJETIVOS</b>	25
<b>3.1 Objetivo Geral</b>	25
<b>3.2 Objetivos Específicos</b>	25
<b>4 METODOLOGIA</b>	26
<b>4.1 Animais</b>	26
<b>4.2 Drogas</b>	26
4.2.1 Desvenlafaxina	26
4.2.2 Extrato hidroalcoólico de <i>Erythrina velutina</i> Willd.	27
<b>4.3 Modelo de Depressão Induzida por Estresse Crônico Imprevisível (ECI)</b>	28
<b>4.4 Desenho Experimental</b>	29
<b>4.5 Testes Comportamentais</b>	32
4.5.1 Avaliação da atividade locomotora e exploratória	32

4.5.1.1 <i>Teste de Campo Aberto</i> .....	32
4.5.2 Avaliação do comportamento depressivo-símile.....	32
4.5.2.1 <i>Teste de Nado Forçado</i> .....	32
4.5.2.2 <i>Teste de Splash</i> .....	33
4.5.3 Avaliação do comportamento ansioso-símile.....	33
4.5.3.1 <i>Teste de Labirinto em Cruz Elevado</i> .....	33
<b>4.6 Avaliação do peso corporal</b> .....	34
<b>4.7 Testes Bioquímicos</b> .....	34
4.7.1 Dosagem de monoaminas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	34
<b>4.8 Análise Estatística</b> .....	35
<b>5 RESULTADOS</b> .....	36
<b>5.1 Efeitos do extrato de Erythrina velutina nos testes de comportamento</b> .....	36
5.1.1 Teste de Campo Aberto.....	36
5.1.2 Teste de Nado Forçado.....	38
5.1.3 Teste de Splash.....	39
5.1.4 Teste de Labirinto em Cruz Elevado.....	41
<b>5.2 Efeitos do extrato de Erythrina velutina no peso corporal</b> .....	42
<b>5.3 Efeitos do extrato de Erythrina velutina nas concentrações de monoaminas</b> .....	43
5.3.1 Concentrações de dopamina.....	43
5.3.2 Concentrações de serotonina (5-HT).....	45
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	59
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
<b>ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA (CEUA)</b> .....	83

## 1 INTRODUÇÃO

*Erythrina* L. é um gênero botânico espalhado em diversos países nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, em especial na África, Ásia e América do Sul e Oceania (Bean, 2008; García-Mateos; Soto-Hernandéz; Vibrans, 2001; Khanduri, 2023; Majinda; Wanjala; Juma, 2005; Medina *et al.*, 2009; Russo, 1991). A nomenclatura desse gênero advém da palavra grega *erythros*, que significa vermelho, referindo-se à cor expressa pelas flores e sementes das plantas do gênero (Adetunji *et al.*, 2024; Fahmy *et al.*, 2018).

A espécie *Erythrina velutina* Willd., também conhecida como mulungu, é nativa do Brasil, mas também é encontrada em outros países da América do Sul e América Central (Adetunji *et al.*, 2024). Essa planta possui alta adaptabilidade, estando presente em ambientes como florestas ombrófilas abertas, matas ciliares da Caatinga e regiões costeiras, podendo ser exposta a climas úmidos ou secos (Souza *et al.*, 2022).

Dado o grande conjunto de compostos bioativos e da diversidade de aplicações da *E. velutina* Willd. na medicina tradicional, estudos farmacológicos têm sido desenvolvidos para compreender as propriedades e potencialidades terapêuticas da planta (Dias *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2017; Machado *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2016; Souza *et al.*, 2022). Algumas das propriedades medicinais associadas à *E. velutina* são: ansiolítica, neuroprotetora, antioxidante, anti-inflamatória, antipsicótica, anticonvulsivante, gastroprotetiva, cardioprotetiva, antitumoral, antiemética e anticoagulante (Dias *et al.*, 2019; Machado *et al.*, 2013; Passos *et al.*, 2013; Raupp *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2016; Ximenes *et al.*, 2019).

No Brasil, a *E. velutina* é comumente utilizada como um tranquilizante para o tratamento de transtornos do sistema nervoso central (SNC), como depressão e ansiedade (Palumbo; Gardin; Nakamura, 2016). Corroborando com o uso popular, muitos estudos pré-clínicos relatam as ações da *E. velutina* no SNC, conforme dados obtidos no estudo de revisão de Adetunji *et al.* (2024). Diversos estudos relatam que os extratos de *E. velutina* apresentam ações ansiolíticas (Dantas *et al.*, 2004; Raupp *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2006; Teixeira-Silva *et al.*, 2008; Vasconcelos *et al.*, 2007), sendo este o seu principal efeito farmacológico (Adetunji *et al.*, 2024).

Outros estudos identificaram ação neuroprotetora, antioxidante e anticolinesterásica em extratos dessa espécie (Dias *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2016). Ademais, evidências apontam ação depressora da planta no SNC (Vasconcelos *et al.*, 2004; Vasconcelos *et al.*, 2007).

No entanto, apesar de diversos efeitos relatados no SNC, carece de estudos que

possam investigar de forma mais aprofundada o efeito de extratos da *E. velutina* no contexto da depressão, evidenciando uma lacuna e a necessidade de se explorar seus efeitos em modelos experimentais que possam reproduzir um estado depressivo nos animais, como o modelo de estresse crônico imprevisível – modelo ainda não avaliado em estudos com essa espécie botânica.

Em estudos pré-clínicos, o uso de modelo animal de indução de depressão por estresse crônico imprevisível (ECI) é de alta importância no estudo de potenciais tratamentos para a depressão. Esse modelo robusto pode avaliar o comportamento depressivo-símile de animais ao expô-los a estímulos estressores leves e imprevisíveis, e os efeitos depressivos provocados podem ser suprimidos pelo uso de diferentes substâncias e fármacos antidepressivos (Gourand; Matuszewich, 2005; Muscat; Willner, 1992; Willner, 1997).

Em consonância com essas informações, torna-se viável explorar as atividades e possíveis mecanismos de ação da *E. velutina* no sistema nervoso central. Diante da carência de estudos avaliando seu potencial efeito no tratamento da depressão, este trabalho propôs-se avaliar os efeitos do extrato hidroalcoólico de *E. velutina*, em nível comportamental e neuroquímico, em animais submetidos a um modelo de estresse crônico imprevisível.

## 1.1 Gênero *Erythrina*

Plantas leguminosas do gênero botânico *Erythrina* L. apresentam um antigo histórico de uso por seres humanos. Na classificação taxonômica, esse gênero está incluso nas seguintes categorias: tribo *Phaseoleae*, subfamília *Papilionoideae*, família *Fabaceae* Lindl., ordem *Fabales*, classe *Magnoliopsida*, subfilo *Magnoliophyta*, filo *Spermatophyta* e reino *Plantae* (Obakiro *et al.*, 2021).

O nome árvore coral ou *coral tree* costuma ser designado para se referir coletivamente a essas plantas (Kumar *et al.*, 2010). Globalmente, outras nomenclaturas vernaculares existentes são *dadap serep* (Indonésia), *chachafruto* (Colômbia), *ceibo* (Argentina), *thong lang pa* (Tailândia) e *gatae* (Samoa) (Cárdenas, 2012; Kumar *et al.*, 2010; Martins, 2014; Phukhatmuen *et al.*, 2021; Susilawati *et al.*, 2023).

No Brasil, espécies de *Erythrina* L. estão distribuídas em todas as 5 regiões geográficas e são conhecidas popularmente como mulungu, suinã, corticeira, canivete, crista-de-galo, flor-de-coral e bico-de-papagaio (Guedes-Oliveira *et al.*, 2023; Martins, 2014). O termo brasileiro mulungu, de origem tupi e africana, significa pandeiro e possivelmente relaciona-se com o som gerado ao se bater no tronco oco de árvores do gênero (Carvalho,



2008). *Erythrina*, por sua vez, remete ao grego *erythros*, que significa vermelho e faz referência à cor das flores de muitas de suas espécies (Patti *et al.*, 2019; Schleier; Quirino; Rahme, 2016).

*Erythrina* é um gênero cosmopolita que abrange mais de 130 espécies de hábitos arbóreo, arbustivo e herbáceo (Araújo-Júnior *et al.*, 2012; Fahmy *et al.*, 2020; Kaushal *et al.*, 2020). Distribuídas nos continentes da América, Oceania, Ásia e África, as respectivas plantas sobrevivem em uma diversidade de ecossistemas, podendo ser encontradas em florestas de arbustos, florestas tropicais sazonais e perenes, matas costeiras, florestas fluviais, planícies úmidas, matas xerófilas e florestas de montanha (Bean, 2008; García-Mateos; Soto-Hernandéz; Vibrans, 2001; Khanduri, 2023; Majinda; Wanjala; Juma, 2005; Medina *et al.*, 2009; Russo, 1991).

Diferentes aplicações têm sido relatadas para plantas do gênero *Erythrina*. Elas podem ornamentar espaços públicos, servir de cercas vivas, sombrear cultivos de café e cacau e restaurar ecossistemas (Bean, 2008; Elias; Fabien, 2024; Rahman *et al.*, 2020). Em culturas andinas, *Erythrina edulis* é ingrediente de preparações culinárias e bebidas (Cárdenas, 2012). Frequentemente, flores cozidas de *Erythrina* podem ser consumidas como alimento por povos mexicanos (Krukoff, 1938). *Erythrina* spp. também são utilizadas na elaboração de bengalas, roupas e acessórios de adorno manufaturados por artesãos hondurenhos (Ordoñez; Ferrufino-Acosta, 2020), indígenas colombianos (Frausin *et al.*, 2008) e populações tradicionais e rurais brasileiras (Barbosa *et al.*, 2018; Silva; Ramos; Alves, 2019).

A função terapêutica de espécies do gênero *Erythrina* L. começou a ser investigada cientificamente no final do século XIX, acarretando na descoberta da capacidade dessas plantas em gerar efeitos neuromusculares semelhantes ao curare (Altamirano, 1888; Folkers; Major, 1937; Greshoff, 1890; Reimann, 2007; Soto-Hernandéz *et al.*, 2012). Ao longo das décadas, mais de 400 fitoquímicos com valioso potencial farmacológico foram identificados nessas espécies, incluindo alcaloides, flavonoides, cumarinas, esteroides, triterpenoides, ácidos graxos, entre outros (Fahmy *et al.*, 2020; Son; Elshamy, 2021).

Relativo ao uso medicinal de espécies do gênero *Erythrina* especificamente no Brasil, registros dos séculos XIX e XX mostram como a função terapêutica dessas plantas na medicina popular é de longa data. Bochefontaine e Rey (1881) reportaram na Gazeta Médica da Bahia experimentos realizados com a espécie brasileira *Erythrina corallodendron* L., a fim de investigar as propriedades fisiológicas da planta que embasavam seu uso popular. Magalhães (1882), em uma nota publicada na mesma revista, explicitou como o mulungu já era detentor de uma reputação de tranquilizante do sistema nervoso. Na primeira edição da

Farmacopeia Brasileira, aprovada pelo Decreto Nº 17.509/1926, o mulungu estava incluso como uma das plantas utilizadas na medicina popular, especialmente sua casca, indicada para consumo na forma de extrato ou tintura (Brasil, 1926; Souza *et al.*, 2024).

Plantas de *Erythrina* são aplicadas medicinalmente em diversos tipos de doenças e condições de saúde. Em países africanos, tais plantas são empregadas no tratamento de malária, doenças sexualmente transmissíveis, condições gastrointestinais, câncer e infecções virais (Omwenga *et al.*, 2015; Schultz *et al.*, 2020; Valentin *et al.*, 2024). Na Índia e Indonésia, utiliza-se *Erythrina variegata* L. na dor menstrual, eczema, escabiose e alergia na pele (Harsha *et al.*, 2003; Zebua *et al.*, 2024).

Na América do Sul, espécies do gênero são usadas na medicina tradicional por conta das propriedades sedativas (Sarris; McIntyre; Camfield, 2013). Em países da Mesoamérica, como Guatemala e México, indígenas consomem plantas de *Erythrina* em função dos efeitos tranquilizantes e para aliviar nervosismo e insônia (Hitziger *et al.*, 2016; Tanaka *et al.*, 2010). No Brasil, *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth e *E. velutina* Willd. são utilizadas para obtenção de efeitos terapêuticos ansiolíticos e antidepressivos (Palumbo; Gardin; Nakamura, 2016).

### 1.1.1 *Erythrina velutina* Willd.

#### 1.1.1.1 Aspectos botânicos

*E. velutina* é nativa de países sul e centro-americanos (Adetunji *et al.*, 2024; Souza *et al.*, 2022). No Brasil, encontra-se nas regiões nordeste e sudeste, majoritariamente nos biomas de Caatinga e Mata Atlântica (Souza *et al.*, 2022). Ademais, essa espécie possui capacidade de adaptação a ambientes úmidos ou secos, bem como a uma ampla faixa de chuvas anuais que varia de 326 a 2.500 milímetros (Souza *et al.*, 2020).

Essa espécie arbórea caracteriza-se por ser espinhenta, decídua e de médio porte, com altura variável de 6 a 15 metros (Figura 1) (Barros; Silva; Neves, 2013; Palumbo; Gardin; Nakamura, 2016; Silva, M. B. *et al.*, 2013). Suas folhas são compostas, trifoliadas, imparipinadas e alternadas (Gomes *et al.*, 2022), possuindo “ápice obtuso e base simétrica” (Figura 1) (Silva, M. B. *et al.*, 2013, p. 201). As inflorescências da espécie são do tipo fascículo e pseudo-racemosas, sendo constituídas por flores vermelhas grandes que se formam quando a árvore não apresenta folhagens – o que ocorre entre agosto e dezembro (Gomes *et al.*, 2022; Palumbo; Gardin; Nakamura, 2016; Santos *et al.*, 2013; Silva, M. B. *et al.*, 2013). O

fruto é um legume deiscente de cor marrom que pode conter entre uma e três sementes reniformes e vermelhas (Adetunji *et al.*, 2024).

**Figura 1** – *Erythrina velutina* Willd (Fabaceae) do Campus do Pici da Universidade Federal do Ceará.



Fonte: Arquivo pessoal (2025).

#### 1.1.1.2 Etnofarmacologia

No uso tradicional de *E. velutina* Willd., todas as partes da planta podem adquirir diferentes funções. Em uma comunidade brasileira de pesca artesanal da Bahia, a madeira da planta serve para criação de canoas (Tng *et al.*, 2019). Além disso, a madeira possui utilidade na confecção de colmeias artificiais (Gama *et al.*, 2016). Na pesquisa de Albuquerque e Andrade (2002), árvores de *E. velutina* são mantidas ao redor das casas ou dos cultivos de moradores rurais em função dos frutos e da sombra que fornecem. Folhas, sementes, talos, galhos, ramos, casca, raízes, flores, bulbo e tubérculos são utilizados por habitantes rurais de Alagoas em banhos, alimentação, chás, sucos e defumadores (Barros; Silva; Neves, 2013).

Ademais, a planta possui uma diversidade de aplicações medicinais. Especialmente na região Nordeste, *E. velutina* Willd. pode agir como anti-inflamatório e aliviar dor de dente, garganta, feridas, além de poder ser utilizada em cortes e problemas nos rins (Ferreira Júnior; Ladio; Albuquerque, 2011; Figueirêdo Júnior *et al.*, 2022). Também há relatos do uso popular de *E. velutina* em gengivite, bronquite e hipertensão (Araújo; Rodrigues; Moura, 2021; Costa, 2013; Macedo *et al.*, 2018; Vieira, 2012). Nos estudos etnofarmacológicos de Albuquerque *et al.* (2007) e Agra *et al.* (2007), relata-se o uso da planta como vermífugo e na melhora de sintomas de tosse e sinusite. Além disso, reporta-se o

uso de mulungu em função de suas propriedades tranquilizantes e para tratar insônia, estresse e ansiedade (Albuquerque *et al.*, 2007; Costa, 2013; Oliveira *et al.*, 2022).

Ainda, a espécie pode ser empregada no tratamento da depressão na medicina popular. Para essa finalidade, comerciantes entrevistados na pesquisa de Oliveira *et al.* (2022) indicam o chá feito a partir das sementes e raízes de *E. velutina*. Nos estudos etnobotânicos de Oliveira *et al.* (2020) e Maia (2019), a espécie também foi indicada como antidepressiva.

Desse modo, compreende-se que a *E. velutina* possui propriedades medicinais, mediante a literatura supracitada, que modulam estados fisiopatológicos em nível central e periférico. Faz-se, portanto, pertinente dissertar à respeito da atividade biológica dessa planta e dos seus possíveis mecanismos de ação.

#### 1.1.1.3 Atividade biológica

A *E. velutina* apresenta uma gama de metabólitos com alto potencial farmacológico. Os primeiros fitoquímicos a serem isolados da planta foram a eritralina e hipaforina (Folkers; Koniuszy, 1940). Desde então, a caracterização de inúmeros compostos em diferentes partes da planta tem sido contínua, e novas substâncias estão sendo descobertas até hoje (Ozawa; Kishida; Ohsaki, 2011; Silva *et al.*, 2016; Teixeira; Moraes; Camara, 2019; Todoroki *et al.*, 2021).

Nesse sentido, estudos fitoquímicos evidenciaram em *E. velutina* a presença de compostos fenólicos, alcaloides, triterpenoides, cumarinas, flavonoides, óleos essenciais, ácidos nucleicos, taninos, ácidos graxos, entre outros (Adetunji *et al.*, 2024; Andrade *et al.*, 2023). Consoante Adetunji *et al.* (2024), pelo menos 244 fitoquímicos já foram descritos na literatura científica. A presença desse conjunto de substâncias dá a *E. velutina* um potencial de atuar terapeuticamente em uma variedade de doenças.

Estudos pré-clínicos com roedores demonstraram a propriedade antinociceptiva da planta, corroborando dados obtidos em estudos etnofarmacológicos acerca do emprego da planta na dor (Ferreira Júnior; Ladio; Albuquerque, 2011; Figueirêdo Júnior *et al.*, 2022). Vasconcelos *et al.* (2003) evidenciou esse efeito antinociceptivo na avaliação do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* em camundongos submetidos a três modelos experimentais de nocicepção. Marchioro *et al.* (2005) obteve resultados similares para o extrato aquoso das folhas da planta.

Na avaliação dos efeitos cardíacos provocados pela planta, Passos *et al.* (2013) evidenciou que a fração de acetato de etila de *E. velutina* apresentou ação inotrópica positiva

no miocárdio de *Cavia porcellus*. O extrato de *E. velutina* também mostrou-se eficaz na eliminação de mosquitos *Aedes aegypti*, exibindo atividade adulticida (Barbosa *et al.*, 2014). Em outro estudo *in vivo*, o extrato da planta apresentou efeito antioxidante (Dias *et al.*, 2019). Em uma pesquisa *in vitro* com células SH-SY5Y submetidas à neurotoxicidade por 6-hidroxidopamina, o extrato etanólico de *E. velutina* demonstrou ação neuroprotetora (Silva *et al.*, 2016).

Outras pesquisas não avaliaram os efeitos do extrato da planta, mas a ação biológica de alguns de seus compostos isolados. Por exemplo, experimentos *in vitro* demonstraram potencial antioxidante (Todoroki *et al.*, 2021) e citotóxico (Ozawa *et al.*, 2009; Lucena *et al.*, 2022) dessas substâncias.

Na área de pesquisa sobre os efeitos de *E. velutina* no sistema nervoso central, há um pouco mais de expressividade na quantidade de estudos pré-clínicos empreendidos. Ximenes *et al.* (2019) e Dias (2019) evidenciaram que os extratos etanólicos dessa espécie reduziram comportamentos similares de esquizofrenia em camundongos. Vasconcelos *et al.* (2007), por sua vez, reportaram efeito anticonvulsivante de um extrato hidroalcoólico de *E. velutina*.

Dantas *et al.* (2004) observaram um impacto negativo do extrato sobre a memória dos animais. De forma contrastante, em outro estudo, o extrato da planta reverteu déficits na memória de curto e longo prazo, assim como na memória espacial e operacional (Rodrigues *et al.*, 2017). Santos *et al.* (2012), por sua vez, identificou a inibição da atividade colinésterásica em homogenatos cerebrais de animais provocada por um extrato aquoso e um extrato rico em alcaloides de *E. velutina*, dados que se repetiram em experimentos *ex vivo* com camundongos – esses resultados podem sugerir uma ação benéfica da planta sobre a memória.

Em relação aos efeitos hipnóticos, o sono de roedores induzido por pentobarbital sódico sofreu aumento no tempo de duração pela administração de extrato aquoso de *E. velutina* na pesquisa de Dantas *et al.* (2004). Esse resultado sugere a existência de uma atividade hipnótica e sedativa (Dantas *et al.*, 2004). Segundo os autores, a redução de *grooming* e *rearing* no teste de campo aberto pelo extrato está possivelmente relacionado a um bloqueio neuromuscular (Dantas *et al.*, 2004).

Quanto a comportamentos ansioso-símiles, evidências em testes de labirinto em cruz elevado sugerem ação ansiolítica da administração crônica do extrato em camundongos (Raupp *et al.*, 2008), efeito farmacológico não observado por Vasconcelos *et al.* (2004). Por outro lado, na pesquisa de Raupp *et al.* (2008), o extrato da planta não reduziu o tempo de imobilidade no teste de nado forçado, padrão ouro na avaliação de comportamento

depressivo-símile, ou seja, o extrato não apresentou efeito antidepressivo. Vasconcelos *et al.* (2004), por sua vez, observaram um efeito depressor de *E. velutina* em animais submetidos ao teste de campo aberto.

## 1.2 Depressão

O reconhecimento médico dos sintomas que atualmente definem a depressão é milenar: na Grécia Antiga, Hipócrates fez a primeira descrição de uma condição chamada melancolia; e entre os séculos 17 e 19, surgiram divisões mais específicas de condições depressivas, como depressão neurótica (DeRubeis; Strunk, 2017). Atualmente, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5-TR), a depressão engloba um conjunto de transtornos, como o Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno Disfórico Pré-menstrual e Transtorno Depressivo Persistente. Nesse sentido, a depressão é caracterizada por “humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo” (APA, 2022, p. 155).

Além da alteração de humor, pacientes podem experimentar ganho ou perda de peso, problemas de sono, desmotivação, desesperança, diminuição da atividade locomotora e fadiga (Correia; Ravasco, 2014; Hammar; Ronold; Rekkedal, 2022; Maes *et al.*, 2012). Especificando-se os sintomas cognitivos, citam-se dificuldades de atenção, memória e aprendizado (Kriesche *et al.*, 2023). Esses sintomas, que abrangem alterações cognitivas, somáticos, comportamentais e de humor, possuem base biológica e psicossocial (Remes; Mendes; Templeton, 2021).

### 1.2.1 Teorias neurobiológicas da gênese da depressão

Nos últimos anos, a literatura científica tem evidenciado que o estresse psicológico pode provocar respostas inflamatórias (Beurel; Toups; Nemeroff, 2020; Leonard, 2018; Murphy; Weaver, 2016). Nesse sentido, associa-se a depressão à neuroinflamação, um estado em que as células imunológicas do cérebro liberam fatores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas (Leonard, 2018) – esses fatores podem afetar diferentes áreas cerebrais associadas ao transtorno depressivo, como córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo (Han; Ham, 2021). A nível periférico, o estudo de metanálise de Köhler *et al.* (2017) demonstrou o aumento de marcadores pró-inflamatórios no sangue de pacientes

depressivos, como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Sabe-se, também, que citocinas anti-inflamatórias, como TGF $\beta$  e IL-10, estão em níveis alterados na depressão (Dowlati *et al.*, 2010; Köhler *et al.*, 2017).

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), por sua vez, é um sistema neuroendócrino que se relaciona com elementos genéticos, desenvolvimentais e psicossociais (Kandemir, 2023; Sălcudean *et al.*, 2025). Esse eixo é responsável por mediar as respostas do organismo a situações de estresse e a sua desregulação pode contribuir para a etiologia do transtorno depressivo (Sălcudean *et al.*, 2025). Nesse sentido, a hiperatividade do eixo HPA relaciona biologicamente resposta ao estresse e depressão, influenciando no surgimento do transtorno (Mazurka; Wynne-Edwards; Harkness, 2016; Menke, 2024; Sălcudean *et al.*, 2025). Como consequência da disfunção do eixo HPA, pacientes com depressão podem apresentar hipercortisolemia, aumento das glândulas adrenais e desregulação do mecanismo de *feedback* negativo (Dean; Keshavan, 2017; Pruessner *et al.*, 2003).

Já o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um fator de crescimento amplamente presente no sistema nervoso central, estando envolvido nos processos de neurogênese e neuroplasticidade (Björkholm; Monteggia, 2016; Dean; Keshavan, 2017). Essa neurotrofina atua na sobrevivência e diferenciação neuronal, bem como na plasticidade sináptica (Dean; Keshavan, 2017; Rana *et al.*, 2021). Todavia, associa-se a redução nos níveis de BDNF ao desenvolvimento de depressão (Groves, 2007; Rana *et al.*, 2021). O hipocampo, estrutura neuroanatômica que apresenta altos níveis de BDNF em indivíduos saudáveis, pode sofrer atrofia em pacientes depressivos, o que também está relacionado à diminuição de BDNF (Palazidou, 2012; Yu; Chen, 2011).

Uma das explicações da gênese da depressão fundamenta-se no sistema monoaminérgico. Consoante Karabin, Biala e Kruk-Slomka (2023), a partir do entendimento da Teoria das Emoções Universais de Ekman – na qual existe uma quantidade pequena de emoções básicas, e as outras emoções são geradas a partir das básicas –, é possível dizer que a base neural das emoções são os sistemas monoaminérgicos. De acordo com os autores, esses sistemas modulam processos de recompensa, memória, motivação, comportamento, estado de luta e fuga e sono (Karabin; Biala; Kruk-Slomka, 2023).

Na etiologia da depressão, a hipótese monoaminérgica demonstra como os neurotransmissores de noradrenalina (NA), serotonina (5-hidroxitriptamina, ou apenas 5-HT) e dopamina (DA) estão envolvidos no transtorno, no qual a depleção nos níveis de monoaminas seriam responsáveis pelo estado depressivo (Ferrari; Villa, 2016; Swetha *et al.*, 2024). Essa teoria foi uma das primeiras criadas com propósito de explicar a patogênese desse

transtorno, e a maioria dos medicamentos antidepressivos foram produzidos para aumentar os níveis de monoaminas cerebrais (Lee *et al.*, 2022; Perez-Caballero *et al.*, 2019).

#### *1.2.1.1 Sistema monoaminérgico*

A exposição de roedores a condições estressoras incontrolláveis pode promover alterações no sistema monoaminérgico. Essas mudanças, por sua vez, podem estar associadas ao comprometimento da capacidade motora do animal e desenvolvimento da desesperança aprendida (Weiss *et al.*, 1981). Conforme Savaliya e George (2020), o sistema monoaminérgico está relacionado ao controle de funções motoras, motivação, apetite, glicemia, frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura – ou seja, esse sistema atua sobre os aspectos comportamentais comprometidos mencionados por Weiss *et al.* (1981).

Além das funções centrais e periféricas supracitadas, esse sistema está bastante associado às diferentes emoções expressas pelos seres humanos. Nessa perspectiva, os neurotransmissores noradrenalina, dopamina e serotonina mediam a ocorrência das emoções (Jiang *et al.*, 2022). Pacientes com depressão, porém, apresentam expressivamente humor deprimido ou anedonia, sendo uma das explicações para a ocorrência dos sintomas depressivos a liberação reduzida de monoaminas no sistema nervoso central (APA, 2022; Swetha *et al.*, 2024). A desregulação desses neurotransmissores também está envolvida em transtornos de ansiedade (Liu; Zhao; Guo, 2018).

A dopamina é uma monoamina que possui funções evolutivamente muito conservadas e atua no sistema de recompensa, na função motora e no processo de aprendizado (Costa; Schoenbaum, 2022; Savaliya; George, 2020). Após ser produzida nos neurônios, a dopamina é armazenada em vesículas. Quando é liberada na fenda sináptica, essa catecolamina pode ligar-se a 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D1, D2, D3, D4 e D5 (Beaulieu; Espinoza; Gainetdinov, 2015; Costa; Schoenbaum, 2022). Esses receptores são agrupados conforme suas capacidades bioquímicas.

Assim, há a família de receptores tipo D1 e a família de receptores D2. No primeiro grupo, incluem-se os receptores D1 e D5, nos quais a ativação promove plasticidade sináptica e excitabilidade. No segundo grupo, são agrupados os receptores D2, D3 e D4, de forma que a ativação desses receptores gera efeitos opostos aos da família tipo D1. Em mamíferos, os principais locais de produção de dopamina são a substância negra e a área tegmental ventral (Costa; Schoenbaum, 2022). Ademais, a dopamina possui conexões neuronais importantes com outras regiões cerebrais, como o córtex pré-frontal, corpo estriado



e hipocampo (Costa; Schoenbaum, 2022; Iversen, S.; Iversen, L., 2007).

A serotonina (5-HT), por sua vez, influencia no sistema circadiano, na função motora, na motilidade do sistema gastrointestinal e no comportamento sexual (Savaliya; George, 2020). O precursor da produção dessa monoamina é o triptofano, o qual passa pelo processo de hidroxilação e, posteriormente, descarboxilação (Mohammad-Zadeh; Moses; Gwaltney-Brant, 2008). No cérebro, essa monoamina é produzida em pequenos núcleos do tronco cerebral, mas possui amplas conexões com a maioria das regiões cerebrais (Ligneul; Mainen, 2023; Okaty; Commons; Dymecki, 2019).

A serotonina produzida no sistema nervoso central, assim como a dopamina, é armazenada em vesículas no neurônio pré-sináptico (Jonakuty; Gragnoli, 2008; Mohammad-Zadeh; Moses; Gwaltney-Brant, 2008). Porém, a maior parte do conteúdo de serotonina, na verdade, não se encontra no sistema nervoso central: pelo menos 90% da serotonina presente no organismo humano encontra-se na periferia, armazenada nas células do trato gastrointestinal chamadas enterocromafins.

Ainda, a serotonina periférica não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, mas seu precursor 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) é capaz de realizar isso (Jonakuty; Gragnoli, 2008; Ligneul; Mainen, 2023). Na literatura científica, já foram descritos 14 receptores para a serotonina, sendo o receptor 5-HT<sub>1A</sub> um dos mais investigados no contexto da depressão (Moncrieff *et al.*, 2023; Nautiyal; Hen, 2017; Savitz; Lucki; Drevets, 2009).

Dois áreas cerebrais importantes moduladas pela dopamina e serotonina – o córtex pré-frontal e o corpo estriado – merecem destaque em função de seus papéis na regulação de diversas funções cognitivas, comportamentais e emocionais (Szczepanski; Knight, 2014). O córtex pré-frontal está relacionado à modulação das emoções, das funções executivas, da motivação e do comportamento (Carlén, 2017; Szczepanski; Knight, 2014). O corpo estriado, por sua vez, é estruturado pelo núcleo caudado e putâmen e compõe os núcleos da base. Essa área cerebral é essencial no controle motor, mas também está relacionada com a motivação, o sistema de recompensas e o processo de aprendizado (Báez-Mendoza; Schultz, 2013; Shohamy, 2011).

### 1.2.2 Prevalência e incidência

Ainda que haja variabilidade da ocorrência de depressão em diferentes regiões e culturas, esse transtorno é muito comum mundialmente (Gold *et al.*, 2020; Herrman *et al.*, 2019; Kessler; Bromet, 2013). Nessa perspectiva, mais de 264 milhões de pessoas são

afetadas pela depressão (Tzenios *et al.*, 2023). Um estudo de metanálise abrangendo informações de 30 países entre os anos de 1994 e 2014 relatou a prevalência de 10,8% desse transtorno ao longo da vida (Lim *et al.*, 2018). É válido destacar o papel da pandemia de COVID-19 sobre os dados de prevalência da depressão no mundo: um estudo de revisão e metanálise mostrou a prevalência de 28,18% desse transtorno na população geral durante o período pandêmico (Mahmud *et al.*, 2023).

Ademais, a depressão atinge distintas faixas etárias. No estudo de Hu *et al.* (2022), a prevalência do transtorno em idosos foi de 28,4%. Já em adolescentes, observou-se que a prevalência ao longo da vida é de 19% (Shorey; Ng; Wong, 2022). Diversos estudos também apontam uma diferença de gênero, indicando que a incidência e prevalência do transtorno em mulheres tende a ser maior do que em homens – porém, em idosos essa diferença de gênero não aparenta existir (Daly, 2022; Essau *et al.*, 2010; Faravelli *et al.*, 2013; Forlani *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2020). Ao longo da vida, nesse sentido, mulheres possuem uma probabilidade duas vezes maior de ter depressão do que o sexo oposto (Kuehner, 2017).

### 1.2.3 Fatores de risco e comorbidades

Alguns fatores de risco para desenvolvimento de depressão incluem: genética, com herdabilidade estimada em 35%; eventos adversos na infância, a exemplo de exposição a violência psicológica, negligência ou abuso sexual; alterações neuroendócrinas, como níveis de cortisol elevados em função de mudanças no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); sistema imune, relacionando-se com aumento de marcadores pró-inflamatórios como interleucina IL-6 (Geschwind; Flint, 2015; Otte *et al.*, 2016). Além disso, o estresse oxidativo – responsável por dano nas estruturas lipídicas, proteicas e DNA – também está associado ao transtorno (Black *et al.*, 2015).

Fatores psicológicos, como ruminação e altos níveis de neuroticismo, são outros preditores do surgimento do transtorno (Struijs *et al.*, 2021). Aspectos sociais e de estilo de vida, como pertencer ao gênero feminino, vício em álcool, consumo de cigarro e privação de sono, são também fatores de risco (Kang *et al.*, 2021; Kunugi, 2023; Whitaker *et al.*, 2021).

Sintomas depressivos também são comórbidos de uma variedade de condições médicas, como hipertensão, obesidade, diabetes, doença de Alzheimer, bem como outros transtornos psicológicos (Collazos-Perdomo *et al.*, 2020; Holt; Groot; Golden, 2014; Jantaratnotai *et al.*, 2017; Ownby *et al.*, 2006; Thaipisuttikul *et al.*, 2014), de modo que a depressão comórbida possui profundas consequências clínicas e psicossociais (Gold *et al.*,

2020).

Conforme IsHak *et al.* (2018), depressão e dor costumam ser condições comórbidas. Nesse sentido, a depressão é a comorbidade mais frequente na artrite reumatoide, bem como atinge 20% de pacientes que sofrem de osteoartrite (Fakra; Marotte, 2021; Stubbs *et al.*, 2016). Cerca de 10 a 15% de indivíduos com diabetes possuem depressão, e esse transtorno está associado ao surgimento de complicações nessa doença metabólica (Sartorius, 2018; Wu; Hsu; Wang, 2020). Conforme Baquero e Martín (2015), a ocorrência de sintomas depressivos em doenças neurodegenerativas é expressiva. De fato, a depressão pode acometer até 50% de pacientes com doença de Alzheimer (Lyketsos; Lee, 2004).

Ademais, o transtorno depressivo está associado à diversos transtornos psicológicos, a exemplo da esquizofrenia, do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, do transtorno de personalidade borderline, do transtorno de estresse pós-traumático e do transtorno por uso de substâncias (Bron *et al.*, 2016; Davis *et al.*, 2008; Etchecopar-Etchart *et al.*, 2021; Köhling *et al.*, 2015; Rosen; Ortiz; Nemeroff, 2020). Em especial, transtornos de ansiedade são altamente comórbidos em pacientes depressivos: 45,7% dos pacientes com depressão possuem histórico de transtorno de ansiedade (Kaiser *et al.*, 2021; Kessler *et al.*, 2015). Conforme Penninx *et al.* (2021), há compartilhamento de sintomas clínicos entre depressão e ansiedade, assim como mecanismos de risco em nível psicossocial e neurobiológico.

#### 1.2.3.1 Ansiedade

Ansiedade é uma emoção presente em todas as pessoas, possuindo a função adaptativa de antecipação de uma ameaça real ou imaginada (Maldonado; Cabañero; Martín-García, 2020; Penninx *et al.*, 2021; Silverman; van Schalkwyk, 2019). Porém, quando exacerbada ou persistente em durabilidade, essa emoção pode indicar a existência de uma doença mental (APA, 2022).

A etiologia dos transtornos de ansiedade envolve fatores psicológicos, sociais e biológicos (Bandelow; Michaelis; Wedekind, 2017). Quanto às bases neurobiológicas da ansiedade, há uma predisposição genética para muitos dos transtornos ansiosos (Magrinelli; Konkiewitz, 2010). Ademais, existe um envolvimento desses transtornos com o sistema HPA, em que a liberação prolongada de cortisol pode favorecer que a excitação ansiosa persista (Magrinelli; Konkiewitz, 2010). Além desses fatores, existem elementos de neuroinflamação e desregulação do sistema monoaminérgico que podem estar associados ao desenvolvimento

de transtornos de ansiedade (Liu; Zhao; Guo, 2018; Won; Kim, 2020).

Comumente, sintomas de ansiedade, preocupação e medo excessivos, tensão muscular, vigilância e comportamentos de evitação estão presentes nesses transtornos (APA, 2022; Fritzsche, 2020; Remes *et al.*, 2016). Nesse sentido, os transtornos de ansiedade provocam alterações comportamentais, fisiológicas e psicológicas (Kenwood; Kalin; Barbas, 2022; Patriquin; Mathew, 2017).

Segundo um estudo recente, o número de pessoas no mundo afetadas por transtornos de ansiedade em 2019 era de 301,4 milhões (Javaid *et al.*, 2023). Além disso, a prevalência da doença, em comparação a outros transtornos, é consideravelmente maior (Javaid *et al.*, 2023). Ainda, a prevalência de transtornos de ansiedade é maior em pessoas solteiras, com rendimentos anuais mais baixos, mulheres e jovens adultos (Goodwin *et al.*, 2020; Terlizzi; Zablotsky, 2024).

Transtornos de ansiedade são frequentemente comórbidos entre si, assim como com outras doenças mentais, como depressão, transtorno por uso de substâncias, transtornos de personalidade e transtornos do desenvolvimento (Kessler *et al.*, 2005; Latas; Milovanovic, 2014; McHugh, 2015; Perna, 2016; Zaboski; Storch, 2018). A ocorrência de transtornos de ansiedade também está associada a impactos negativos na socialização em diferentes contextos, como ambiente estudantil ou laboral, na regulação emocional, na autoestima e na saúde física (APA, 2022; Wilmer; Anderson; Reynolds, 2021).

Pacientes que sofrem de um transtorno de ansiedade não necessariamente necessitam de tratamento, o qual é recomendado para aquelas pessoas que apresentam profundo sofrimento e complicações oriundas do transtorno, como a ocorrência de comorbidades ou uso de substâncias (Bandelow; Michaelis; Wedekind, 2017). As primeiras linhas de tratamento são psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental, e farmacoterapia, principalmente com as classes farmacológicas dos ISRS e ISRSN (Penninx *et al.*, 2021). Comumente, fitoterápicos são prescritos para alívio de sintomas de ansiedade na prática clínica assim como podem ser consumidos por automedicação pelos próprios pacientes (Aguiar *et al.*, 2025; Consolini; Ragone, 2010). Entre os fitoterápicos, podem-se citar Valerimed, composto por *Valeriana officinalis*, Maracugina, que contém *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* e *Erythrina mulungu*, e Ritmoneuram, o qual possui como principal componente *Passiflora incarnata* (Aguiar *et al.*, 2025; Silva, E. *et al.*, 2020).

#### 1.2.4 Qualidade de vida

A depressão geralmente tem curso crônico-intermitente (Andrade *et al.* 2003). É uma doença incapacitante que pode afetar diversos aspectos da vida do indivíduo, causando impactos familiares, custos econômicos e está associada ao suicídio e diversos distúrbios físicos (Paykel, 2006). Esse transtorno também pode comprometer o funcionamento social, motivacional, cognitivo, emocional e motor dos pacientes (Lee *et al.*, 2022).

Dadas tais repercussões desse transtorno na vida do indivíduo, faz-se imprescindível a adesão do paciente a um tratamento adequado. Entre as opções terapêuticas, incluem-se psicoterapia, exercícios físicos, neuromodulação, intervenções naturopáticas e farmacoterapia (Cole *et al.*, 2020; Leichsenring; Steinert; Hoyer, 2016; Xie *et al.*, 2021). Dependendo do tipo de intervenção, existem limitações terapêuticas para cada uma delas, como o alto custo financeiro, ocorrência de efeitos colaterais e ineficácia (Lapa *et al.*, 2024; Markowitz; Milrod, 2015; Rasmussen, 2011).

### 1.2.5 Farmacoterapia

O manejo farmacológico de primeira escolha abrange os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) (como sertralina e fluoxetina) ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) (como desvenlafaxina), assim como agomelatina (agonista do receptor de melatonina), bupropiona (inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina) e mirtazapina (antidepressivo tetracíclico atípico) (Kennedy *et al.*, 2016). Outras opções medicamentosas podem ser utilizadas, ansiolíticos, antipsicóticos e estabilizadores de humor (Olfson; Blanco; Marcus, 2016).

Os antidepressivos são ineficazes em um terço dos indivíduos com depressão, e até dois terços dos pacientes não respondem ao primeiro tratamento medicamentoso indicado (Little, 2009; Rapaport *et al.*, 2006). Ainda, parte das pessoas tratadas adequadamente ainda apresentam sintomas residuais do transtorno (Fava, 2003; Holtzheimer III; Nemeroff, 2006).

Além disso, quando esse transtorno emerge comórbido com transtornos de ansiedade, os pacientes afetados possuem maiores chances de exibir resistência ao tratamento com antidepressivos (Andreescu *et al.*, 2007). Todo esse contexto, juntamente com os inúmeros efeitos adversos associados e a necessidade de semanas de tratamento para a eficácia dos antidepressivos surgir (Nierenberg *et al.*, 2008; Read; Williams, 2018), evidencia que o desenvolvimento de novas soluções terapêuticas com rápida eficácia se faz necessário, conforme Husain *et al.* (2023).

O desenvolvimento de novas opções medicamentosas para o tratamento da

depressão inicia-se no laboratório e em pesquisas com animais (Singh *et al.*, 2023). Nos estudos com animais, chamados pré-clínicos, a avaliação do efeito antidepressivos de novas drogas potenciais pode incluir a indução de um estado depressivo-símile (Yan *et al.*, 2010). Tal indução pode ocorrer por meio de diferentes modelos animais, os quais podem incluir administração de glicorticoides, modificações genéticas ou exposição ao estresse (Patriota *et al.*, 2025; Scherma *et al.*, 2019; Sturm *et al.*, 2015). Entre esses modelos, destaca-se o estresse crônico, considerado superior às outras opções de indução de estado depressivo nos animais porque simula condições de estresse de forma realística – mimetizando o que ocorre no cotidiano dos seres humanos (Dalla *et al.*, 2010; Wu; Wang, 2010).

#### 1.2.6 Modelo animal de estresse crônico imprevisível

Os modelos animais são amplamente utilizados para o estudo de diferentes patologias, como o transtorno depressivo maior. Sabendo-se que o estresse aumenta o risco de depressão nos seres humanos, o modelo de estresse crônico imprevisível (ECI) é um dos modelos mais utilizados em estudos pré-clínicos por ser uma das melhores opções de indução do estado depressivo em animais (Markov; Novosadova, 2022).

Nesse sentido, os animais são expostos diária e continuamente a diferentes estressores por um período de tempo prolongado e determinado, o que gera um estado depressivo-símile. Este modelo produz sintomas semelhantes à depressão em humanos, e a presença de estressores diversos tornam esse modelo mais robusto e válido para a avaliação pré-clínica de antidepressivos (Khan *et al.*, 2020; Muscat; Willner, 1992; Willner, 1997).

O protocolo de ECI provoca alterações na homeostase do animal, o que se relaciona com distúrbios na fisiologia, neurobiologia e nos comportamentos. Como consequência do ECI, os animais também podem apresentar anedonia, que significa a perda capacidade de experienciar prazer. Além disso, a anedonia pode ser mensurada por testes de comportamento importantes no contexto de estudo da depressão, como o teste de preferência por sacarose (APA, 2022; Markov; Novosadova, 2022).

Na depressão, também pode ocorrer desmotivação e dificuldades na manutenção do autocuidado, o que pode ser avaliado em animais através do comportamento de *grooming* no teste de *splash* (Frisbee *et al.*, 2015; Horne; Topp; Quigley, 2021; Isingrini *et al.*, 2010; Stewart; Judd; Wheeler, 2022). Destaca-se que este teste também é capaz de indicar efeito de substâncias sobre sintoma de anedonia (Reis-Silva *et al.*, 2019).

Outro aspecto comumente medido é o desespero comportamental, o qual está

associado com o tempo de imobilidade do animal em testes como nado forçado e suspensão de cauda (Monteiro *et al.*, 2015; Scheggi; Montis; Gambarana, 2018). Ademais, sabendo-se da comorbidade com ansiedade, salienta-se o teste de labirinto em cruz elevado na mensuração do comportamento ansioso-símile em animais depressivos (Ishola *et al.*, 2022).

### 1.3 Justificativa da pesquisa

A depressão é um transtorno que impacta a qualidade de vida em nível emocional, social, psicológico e físico (Brenes, 2007; Magnezi *et al.*, 2014), sendo um dos principais transtornos responsáveis por contribuir para a incapacidade global (Chodavadia *et al.*, 2023). Além disso, é fortemente comórbido com ansiedade, visto que entre um terço e metade dos pacientes depressivos possuem histórico de transtorno de ansiedade (Andrade *et al.*, 2023).

Apesar da importância terapêutica dos antidepressivos, suas diversas limitações tornam necessárias a investigação de novas substâncias com potencial medicinal na depressão – ainda mais se essas substâncias apresentarem melhor eficácia e menos efeitos adversos que os tratamentos medicamentosos tradicionais. A *E. velutina* é utilizada na medicina popular para ansiedade e depressão, mas poucos estudos pré-clínicos avaliaram seu potencial antidepressivo, e nenhum o fez no modelo de ECI. Assim, a presente pesquisa avaliou o papel do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* em animais submetidos ao modelo de ECI, explorando seus efeitos comportamentais e neuroquímicos. Espera-se que os resultados contribuam para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a depressão.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

- Estudar os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *Erythrina velutina* em um modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível em camundongos Swiss fêmeas.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Investigar os efeitos do extrato sobre atividade locomotora e exploratória, bem como comportamentos depressivo-símiles e ansioso-símiles de camundongos Swiss submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível
- Avaliar o efeito do extrato sobre a variação de peso corporal de camundongos Swiss submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível
- Determinar os efeitos do extrato sobre as concentrações de dopamina e serotonina no córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos Swiss submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível



## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Animais

No presente trabalho, utilizaram-se 70 camundongos Swiss fêmeas (5 animais por caixa), com peso entre 20-25g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram mantidos em um ciclo claro/escuro de 12h e ambientados em grupos com livre acesso a comida e água – excetuando-se dias específicos do protocolo experimental em que os animais estressados não deveriam receber água e comida. A escolha de animais fêmeas baseou-se em dados epidemiológicos indicando maior prevalência de depressão e ansiedade em mulheres (Bracke *et al.*, 2020; Daly, 2022; Faravelli *et al.*, 2013; Kuehner, 2017; Yang *et al.*, 2021).

A execução da pesquisa ocorreu somente após aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa Animal da Universidade Federal do Ceará (CEUA nº 4482280624), conforme disposto no Anexo A. Os experimentos foram conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (NIH, 1996), bem como de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA.

### 4.2 Drogas

#### 4.2.1 Desvenlafaxina

A desvenlafaxina, fármaco antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), foi utilizada como controle positivo dos experimentos. Esse fármaco possui boa absorção pela via oral, com biodisponibilidade de 80%, além de apresentar extensiva distribuição tecidual e meia-vida de 11 horas. Ademais, a dose de 100 µM de desvenlafaxina não inibiu a ação enzimática de CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A (Norman; Olver, 2021).

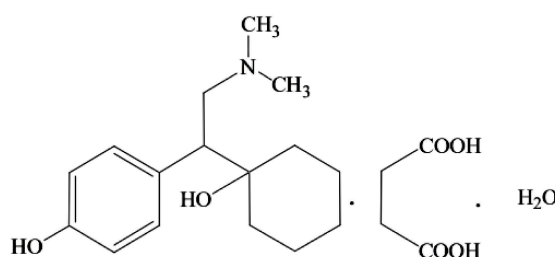
Na avaliação de comportamento depressivo-símile de roedores em estudos pré-clínicos, o uso de ISRSN promoveram a redução do tempo de imobilidade no teste de nado forçado ao aumentarem a ocorrência de outros comportamentos, como a natação ou escalamento, enquanto outras classes de antidepressivos, como inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de noradrenalina (IRN), tenderam

a reduzir apenas um tipo desses comportamentos (Lucki; O’Leary, 2004).

Na mensuração do efeito ansiolítico em roedores, Ishizuka *et al.* (2010) observaram resultados eficazes similares na comparação entre ISRSN e ISRS no teste de labirinto em cruz elevado (Ishizuka *et al.*, 2010). Nessa perspectiva, estudos pré-clínicos e clínicos também demonstraram eficácia da desvenlafaxina como droga ansiolítica (Gupta *et al.*, 2016; Silva, M. C. *et al.*, 2013; Tourian; Jiang; Ninan, 2010).

O succinato de desvenlafaxina monoidratada (Lab. Wyeth), cuja estrutura química está demonstrada na Figura 2, é a forma de sal de liberação prolongada do fármaco (Silva, J. *et al.*, 2020). Neste estudo, comprimidos de 50 mg foram macerados e dissolvidos em água destilada. A solução foi administrada nos animais pela via oral (v.o) durante um período de 7 dias seguidos, na dose de 20 mg/kg em volume de 10 ml/kg. Calculou-se a dosagem para a desvenlafaxina a partir das doses para seres humanos, em uma base de mg/m<sup>2</sup> (Reagan-Shaw; Nihal; Ahmad, 2007). Para determinação da dose, tomou-se como fundamentação o grau de segurança do fármaco e os estudos prévios realizados por nosso grupo de estudos (Silva, M. C. *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2018; Sousa *et al.*, 2022).

**Figura 2** – Estrutura molecular do succinato de desvenlafaxina.



#### 4.2.2 Extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* Willd.

As folhas de *E. velutina* utilizadas na pesquisa foram coletadas em janeiro de 2025 na Universidade Federal do Ceará, no campus do Pici, Fortaleza-CE. A exsicata da planta foi depositada no Herbário Prisco Bezerra (EAC 67350 - *Erythrina velutina* Willd.). O devido registro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (Sisgen) também foi realizado (nº AEA0A05).

O extrato foi obtido a partir das folhas por meio da metodologia descrita pelo nosso grupo de estudo (Vasconcelos; Rebouças; Fonteles, 2003). A produção do extrato foi realizada em parceria com o Centro de Estudos Farmacêuticos e Cosméticos (CEFAC) da

Universidade Federal do Ceará.

As folhas coletadas passaram por secagem ( $80 \pm 5^\circ\text{C}$ ) durante um período de 24h em uma estufa com renovação e circulação de ar. Seguidamente, pulverizou-se a droga vegetal em moinho de facas com granulometria adequada. Então, realizou-se uma etapa de maceração por 24 horas suspendendo o material vegetal em solução de etanol:água destilada (3:7). Após aquecimento dessa mistura por duas horas a  $60^\circ\text{C}$  e posterior filtração com gaze, realizou-se novamente uma extração nas mesmas condições do material vegetal. Posteriormente, no final da etapa de extração, evaporou-se metade da quantidade utilizada do solvente orgânico, etanol, em um evaporador a  $60^\circ\text{C}$ , e a mesma quantidade de volume retirado foi completada com água.

Ademais, o extrato foi submetido a secagem por *spray drying* com incorporação de dois adjuvantes de secagem (pré-formulação): aerosil (20%) e goma xantana (10%). Para o procedimento de secagem no *spray-dryer*, foram estabelecidas as condições de fluxo de ar de 40 L por minuto, temperatura de entrada a  $105^\circ\text{C}$  e fluxo de alimentação de 16 mL por minuto. Ao fim de todos esses procedimentos, obteve-se um pó seco de cor parda e odor característicos.

### 4.3 Modelo de Depressão Induzida por Estresse Crônico Imprevisível (ECI)

Os animais foram expostos a fatores estressores uma vez ao dia, por 21 dias, objetivando a indução do fenótipo depressivo conforme o protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) proposto por Kumar, Kuhad e Chopra (2011), de acordo com o Quadro 1.

**Quadro 1** – Cronograma de indução de depressão por estresse crônico imprevisível.

Ordem	Estímulo Estressante	Duração
1º dia	Natação em ambiente frio ( $12^\circ\text{C}$ )	5min
2º dia	Pinça da cauda	30s
3º dia	Privação de água e comida	24h
4º dia	Iluminação noturna	12h
5º dia	Ausência de estresse	-
6º dia	Natação em temperatura ambiente ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ )	15min

7º dia	Pinça da cauda	60s
8º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min
9º dia	Iluminação noturna	12h
10º dia	Ausência de estresse	-
11º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2°C)	10min
12º dia	Pinça da cauda	90s
13º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min
14º dia	Privação de água e comida	24h
15º dia	Iluminação noturna	12h
16º dia	Ausência de estresse	-
17º dia	Pinça da cauda	60s
18º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2°C)	15min
19º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min
20º dia	Iluminação noturna	12h
21º dia	Privação de água e comida	24h

Fonte: Adaptado de Kumar, Kuhad e Chopra, 2011.

#### 4.4 Desenho Experimental

Na presente pesquisa, os procedimentos experimentais foram realizados com animais não estressados e animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível (ECI). Os animais foram distribuídos em 6 grupos experimentais, cada um composto por 10 ou 15 camundongos *Swiss* fêmeas (n = 10-15). Nesse sentido, 35 animais realizaram o protocolo na ausência de estresse, enquanto os outros 35 passaram pelo modelo animal de ECI.

Os animais foram divididos em grupos conforme solução administrada e presença ou ausência de estresse. Entre os grupos não expostos a estressores (rotulados sem estresse ou SEM), há aqueles tratados com solução salina ou SAL (controle ou SEM+SAL), desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg ou DSV20 (SEM+DSV20) ou extrato de *E. velutina* na

dose de 100 mg/kg ou EEV100 (SEM+EEV100). Quanto aos grupos expostos a situações estressantes durante protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI), há os grupos ECI+SAL, ECI+EEV100 e ECI+DSV20. Abaixo, descreve-se o tipo de tratamento, a duração e a via farmacológica de cada um dos grupos:

- Grupos sem estresse (SEM)
  - (SEM+SAL): Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de solução salina por via oral (gavagem) (n = 10);
  - (SEM+EEV100): Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg por via oral (gavagem) (n = 15);
  - (SEM+DSV20): Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg por via oral (gavagem) (n = 10)
- Grupos do protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI)
  - (ECI+SAL): Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de solução salina por via oral (gavagem) (n = 10);
  - (ECI+100EV): Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg por via oral (gavagem) (n = 15);
  - (ECI+DSV20): Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam administração de desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg por via oral (gavagem) (n = 10);

Faz-se importante explicitar os critérios utilizados na escolha da dose de 100 mg/kg de extrato de *E. velutina*. Um primeiro fator que influenciou nessa decisão está na expertise do nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Neuropsicofarmacologia da UFC) em avaliar os efeitos da *E. velutina* sobre o sistema nervoso central de camundongos (Dias *et al.*,

2019; Vasconcelos *et al.*, 2004; Vasconcelos *et al.*, 2007; Vasconcelos *et al.*, 2009; Ximenes *et al.*, 2019).

Um segundo fator foram os dados obtidos por estudos pré-clínicos prévios que utilizaram extratos de *E. velutina* em roedores, especialmente camundongos Swiss. Nesse sentido, Raupp *et al.* (2008) e Ribeiro *et al.* (2006) administraram extrato hidroalcoólico da casca dessa planta (100 mg/kg) em, respectivamente, camundongos e ratos, mas não encontraram efeito antidepressivo. Outros autores já encontraram, todavia, efeito depressor do sistema nervoso central para doses mais altas de 200, 400 e 800 mg/kg do extrato hidroalcoólico do caule da planta (Vasconcelos *et al.*, 2004).

Nesse sentido, supondo-se que doses mais altas promovam um efeito sedativo nos animais, o presente estudo buscou repetir a dose de 100 mg/kg, assim como utilizada por Raupp *et al.* (2008) e Ribeiro *et al.* (2006). Diferentemente desses autores, este estudo utilizou: animais do sexo feminino; modelo animal de depressão, o ECI; extrato obtido das folhas de *E. velutina*.

No decorrer do protocolo experimental deste estudo, os animais foram pesados semanalmente, iniciando no 1º dia de protocolo e finalizando no 21º dia. No 21º e 22º dias de experimentos, os animais foram submetidos a testes comportamentais. No primeiro dia de testes comportamentais, após finalização do protocolo de ECI (21º dia) e administração das respectivas soluções de tratamento nos animais com e sem estresse, foram realizados os testes de campo aberto e labirinto em cruz elevado. No segundo dia de testes comportamentais (22º dia), foram executados os testes de *splash* e nado forçado.

Após a realização dos testes comportamentais, os camundongos foram eutanasiados por decapitação rápida em guilhotina. Removeu-se os cérebros, com posterior dissecação das amostras cerebrais de córtex pré-frontal (CPF) e corpo estriado (CE).

As amostras foram separadas em microtubos tipo eppendorf, pesadas e armazenadas em freezer -80°C para futuras análises laboratoriais de dosagem de monoaminas. Enfatiza-se a importância do método de eutanásia por decapitação em guilhotina no presente projeto e ausência de aplicação de anestésico em razão da possibilidade do anestésico afetar os resultados da pesquisa. Dessa maneira, o não uso de anestésico objetivou garantir a ausência de possível interferência desse tipo de fármaco no tecido cerebral do animal, conforme é previsto pelos autores Karmarkar, Bottum e Tischkau (2010).

Os procedimentos descritos foram realizados em consonância com estudos prévios do nosso grupo de pesquisa envolvendo modelos de estresse crônico imprevisível no estudo do comportamento depressivo (Sousa *et al.* 2022; Vieira *et al.*, 2020).

## 4.5 Testes Comportamentais

### 4.5.1 Avaliação da atividade locomotora e exploratória

#### 4.5.1.1 *Teste de Campo Aberto*

No 21º dia de protocolo, após indução do último estressor do modelo de ECI nos animais estressados e administração da respectiva solução de tratamento nos camundongos sob ausência ou presença de estresse (solução salina, dose de 100 mg/kg de extrato de *E. velutina* ou dose de 20 mg/kg de desvenlafaxina), realizou-se o teste de campo aberto para avaliar a atividade locomotora e exploratória (Archer, 1973; Gould; Dao; Kovacsics, 2009). Este teste foi executado em um aparato de dimensões 30 cm × 30 cm x 15 cm, no qual a superfície inferior estava dividida em nove quadrantes de mesmo tamanho.

Os animais foram cuidadosamente colocados no centro do campo e foi permitido que eles explorassem livremente o cenário por 1 minuto (período de habituação). Após esse momento, foram registrados os parâmetros de número de quadrados cruzados com as quatro patas (travessias), comportamentos de autolimpeza (*grooming*) e explorações verticais (*rearing*) por um período de 5 minutos. Após a execução do teste em cada animal, o aparato era higienizado com solução de álcool a 20% a fim de prevenir a interferência do cheiro de urina e fezes sobre a performance dos animais no teste.

### 4.5.2 Avaliação do comportamento depressivo-símile

#### 4.5.2.1 *Teste de Nado Forçado*

No 22º dia de protocolo, realizou-se o teste de nado forçado a fim de avaliar o comportamento depressivo-símile. Esse teste consiste em colocar os animais individualmente, durante seis minutos, em um cilindro de plástico de 35 cm de altura e 24 cm de diâmetro contendo 13,5 cm de coluna de água. O primeiro minuto consistia em um período de habituação. Nos 5 minutos subsequentes, foi registrado o tempo total de imobilidade de cada animal. Considera-se imobilidade quando o animal realiza somente movimentos mínimos para manter a cabeça acima do nível da água (Porsolt; Bertin; Jalfre, 1977).

#### 4.5.2.2 Teste de *Splash*

No 22º dia de protocolo, realizou-se o teste de *splash* a fim de avaliar o comportamento depressivo-símile. Neste teste, o camundongo foi disposto em uma caixa de acrílico transparente com dimensões 30 × 30 × 20 cm. Seguidamente, uma solução de 10% de sacarose foi borrifada no dorso do animal. A viscosidade da solução promove sua adesão aos pelos do roedor, provocando um comportamento de autolimpeza (*grooming*). O *grooming* corresponde à higienização do pelo através de comportamentos de lambido e coçar compreendidos pelo animal.

Durante um período de 5 minutos após a aplicação da solução de sacarose, os parâmetros de latência para iniciar o *grooming*, a frequência e o tempo gastos nesse comportamento foram observados (Yalcin; Aksu; Belzung, 2005). Essas variáveis relacionadas ao *grooming*, durante o tempo de execução do teste, indicam comportamentos de motivação e autocuidado do animal (Frisbee *et al.*, 2015; Isingrini *et al.*, 2010). Após a execução do teste em cada animal, o aparato era higienizado com solução de álcool a 20% a fim de prevenir a interferência do cheiro de urina e fezes sobre a performance dos animais no teste.

#### 4.5.3 Avaliação do comportamento ansioso-símile

##### 4.5.3.1 Teste de Labirinto em Cruz Elevado

No 21º dia de protocolo, após indução do último estressor do modelo de ECI nos animais estressados e administração da respectiva solução de tratamento nos camundongos sob ausência ou presença de estresse (solução salina, dose de 100 mg/kg de extrato de *E. velutina* ou dose de 20 mg/kg de desvenlafaxina), realizou-se o teste de labirinto em cruz elevado (LCE) para avaliar o comportamento ansioso-símile (Lister, 1987). O aparato de LCE possuía formato de cruz, apresentando dois braços abertos opostos (30 x 5 x 25 cm) e dois fechados (30 x 5 x 25 cm) também opostos. Uma plataforma central (5 x 5 cm) conectava os braços abertos e fechados. O aparato, constituído de material acrílico, elevava-se a uma altura de 45 cm do nível do chão.

Neste teste, cada animal era colocado no centro do aparato com a cabeça voltada para um dos braços fechados e o seu comportamento era observado por um período de 5 minutos. As medidas comportamentais registradas no LCE são: frequência de entradas e o tempo



despendido nos braços abertos e fechados. Um aumento seletivo nos parâmetros correspondentes aos braços abertos revela um efeito ansiolítico (Pellow *et al.*, 1985). Após a execução do teste em cada animal, o aparato era higienizado com solução de álcool a 20% a fim de prevenir a interferência do cheiro de urina e fezes sobre a performance dos animais no teste.

#### **4.6 Avaliação do peso corporal**

A fim de avaliar o impacto da administração do extrato de *E. velutina* na variação de peso dos animais, realizou-se a pesagem dos camundongos durante o protocolo experimental semanalmente, começando no 1º dia de experimento até o 21º dia. Calculou-se a variação de peso através da diferença do peso, em gramas, do 21º dia e 1º dia do protocolo experimental.

#### **4.7 Teste neuroquímico**

##### **4.7.1 Dosagem de monoaminas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

A dosagem de monoaminas por CLAE foi realizada em homogenatos do córtex pré-frontal e corpo estriado de acordo com os grupos presentes no delineamento do trabalho. Para o preparo dos homogenatos, foi utilizado o ácido perclórico 0,1M para ser misturado com a amostra, e após, centrifugada (15min, 15.000 rpm) e uma alíquota de 20 µL do sobrenadante foi injetada no aparelho para a análise. Foi utilizado uma coluna C18 (25 cm de comprimento por 4,6 mm de calibre). A fase móvel foi preparada a partir de 0,3g de cloreto de potássio, 19,2g de ácido cítrico, 0,520g de ácido heptanosulfônico, 0,06g de EDTA dissódico, 188mL de metanol, 42 mL de acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) e q.s.p 2 litros com H<sub>2</sub>O ultrapura (Milli-Q, Millipore). O pH da fase móvel foi de 3,2, podendo ser ajustado com hidróxido de sódio, para em seguida ser realizada a filtração e degaseificação.

As monoaminas e metabólitos dosados foram: dopamina (DA) e serotonina (5-HT); e foram eletronicamente detectados usando um detector amperométrico modelo Waters 2465 (Waters, Milford, MA, USA).

Os padrões foram preparados em uma concentração final de 4 ng/20 µl de solução de DA e 5-HT (Sigma, MO, EUA). As concentrações das amostras foram calculadas a partir da área dos picos desses padrões, através do programa Microsoft Excel e foram expressas em

ng/g de tecido.

#### **4.8 Análise Estatística**

Em cada variável mensurada na presente pesquisa, realizou-se o teste de normalidade Shapiro-Wilk para determinar se os dados analisados eram paramétricos ou não paramétricos e qual teste estatístico necessitaria ser utilizado. No caso de dados paramétricos, utilizou-se o ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey e a representação gráfica de colunas contendo significância  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Para dados não paramétricos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn e a representação gráfica de *boxplot* contendo valores máximo e mínimo, mediana e quartis. Todas as análises foram executadas no programa GraphPad Prism versão 9.5.1 para Windows e as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas em  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Efeitos do extrato de *Erythrina velutina* nos testes de comportamento

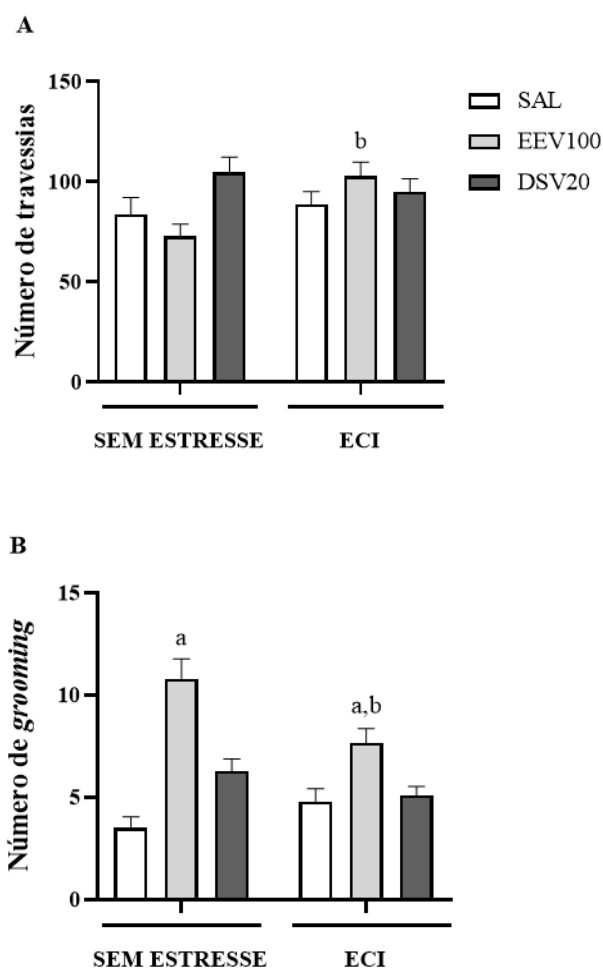
#### 5.1.1 Teste de Campo Aberto

A avaliação do comportamento locomotor e exploratório dos camundongos foi realizada através do teste de campo aberto. Observou-se que o parâmetro de número de travessias, após análise estatística ANOVA de duas vias, não sofreu influências dos fatores “tratamento” [ $F(2, 64) = 1,973$ ;  $P = 0,1474$ ] e “modelo de ECI” [ $F(1, 64) = 2,050$ ;  $P = 0,1571$ ]. Todavia, essa variável sofreu influência da interação dos fatores “modelo de ECI” e “tratamento” [ $F(2, 64) = 4,343$ ;  $P = 0,0170$ ]. O teste *post hoc* mostrou aumento significativo no número de travessias (Figura 3A) do grupo ECI+EEV100 ( $P = 0,0139$ ) em comparação ao grupo SEM+EEV100.

Em relação ao *grooming* (Figura 3B), após análise ANOVA de duas vias, evidenciou-se significância do fator “tratamento” [ $F(2, 64) = 26,92$ ;  $P < 0,0001$ ], mas não do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 64) = 2,714$ ;  $P = 0,1044$ ] no parâmetro de número de comportamentos de *grooming*. A interação entre esses fatores, por sua vez, demonstrou ser significativa [ $F(2, 64) = 4,645$ ;  $P = 0,0131$ ]. O teste de Tukey demonstrou que os grupos EEV100 com ( $P = 0,0019$ ) e sem estresse ( $P < 0,0001$ ) apresentaram significativamente maior número de *grooming* em comparação ao grupo de animais não estressados e tratados com solução salina (SEM+SAL). Ademais, o grupo ECI+EEV100 ( $P = 0,0140$ ) exibiu redução de 29,7% no número de *grooming* em comparação ao grupo SEM+EEV100.

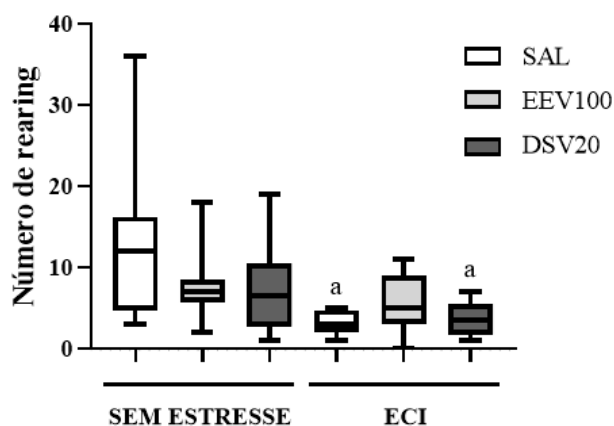
Quanto ao número de *rearing* (Figura 4), após análise pelo teste de Kruskal-Wallis [ $F(6, 67) = 17,53$ ;  $P = 0,0036$ ], identificou-se redução significativa desse comportamento nos grupos ECI+SAL ( $P = 0,0151$ ) e ECI+DSV20 ( $P = 0,0307$ ) em relação ao grupo SEM+SAL.

**Figura 3** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) no número de travessias e *grooming* de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados do teste de campo aberto acerca dos parâmetros de número de travessias (A) e *grooming* (B) de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica a significância  $\pm$  EPM ( $n = 10-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nas figuras, as letras **a** e **b** representam  $p < 0,05$ , respectivamente, vs SEM+EEV100 e vs SEM+SAL.

**Figura 4** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) no comportamento de *rearing* de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.

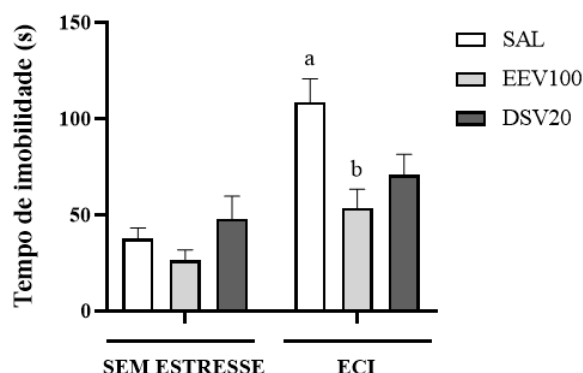


Dados do teste de campo aberto acerca do parâmetro de número de *rearing* de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada grupo é representado por gráfico do tipo *boxplot* (mínimo ao máximo) com mediana e quartis (n = 8-15 animais/grupo). Os resultados foram analisados através do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para múltiplas comparações. Na figura, a letra **a** representa  $p < 0,05$  vs SEM+SAL.

### 5.1.2 Teste de Nado Forçado

O teste de nado forçado é padrão ouro na avaliação de depressão em modelos animais. A análise estatística ANOVA de duas vias demonstrou influências dos fatores “tratamento” [ $F(2, 53) = 6,176$ ;  $P = 0,0039$ ] e “modelo de ECI” [ $F(1, 53) = 24,12$ ;  $P < 0,0001$ ] no parâmetro de tempo de imobilidade avaliado pelo teste mencionado, mas não se observou significância na interação entre esses fatores [ $F(2, 53) = 3,138$ ;  $P = 0,0515$ ]. Conforme exibido na Figura 5, o grupo ECI+SAL ( $P = 0,0005$ ) apresentou aumento significativo do tempo de imobilidade em comparação ao grupo SEM+SAL. Outrossim, este efeito foi revertido pelo grupo ECI+EEV100 ( $P = 0,0016$ ).

**Figura 5** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) no tempo de imobilidade de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



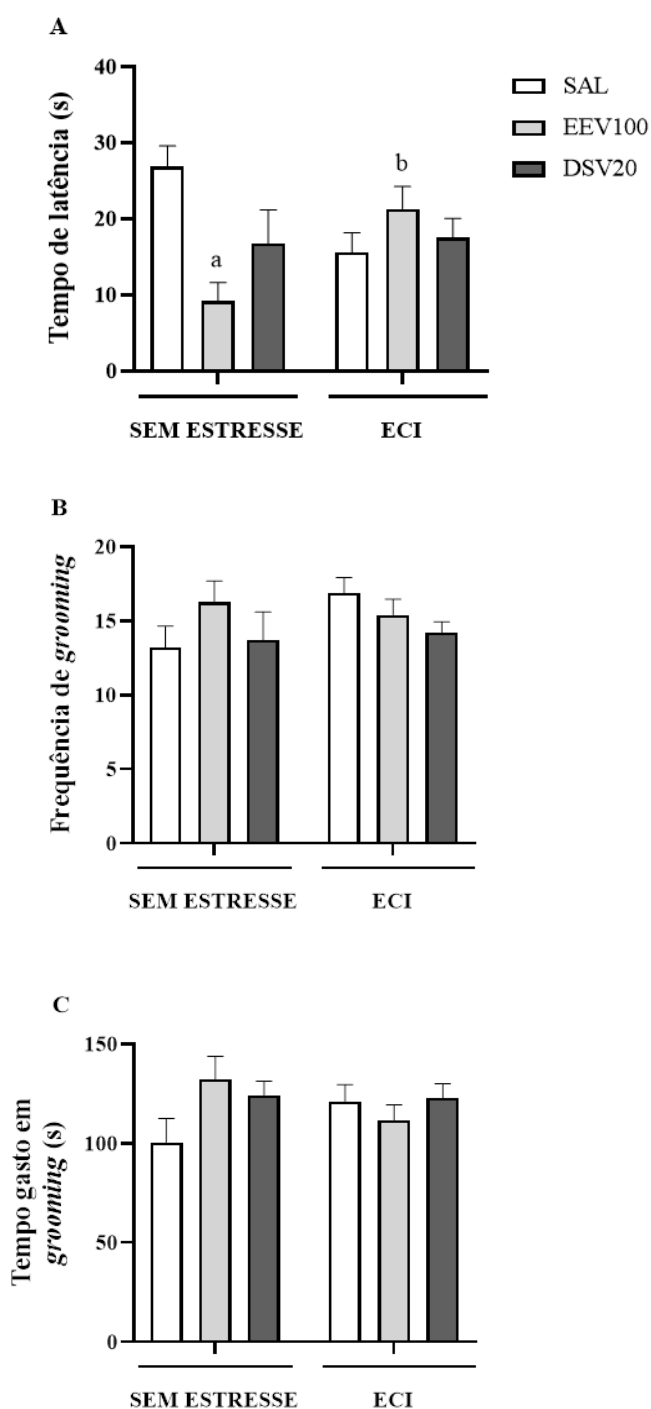
Dados do teste de nado forçado acerca do parâmetro tempo de imobilidade de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica a significância  $\pm$  EPM ( $n = 7-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Na figura, as letras **a** e **b** representam  $p < 0,05$  vs SEM+SAL e vs ECI+SAL.

### 5.1.3 Teste de *Splash*

No teste de *splash*, os parâmetros analisados foram tempo de latência, frequência e tempo gasto no comportamento de *grooming*. Em relação ao tempo de latência para iniciar o *grooming*, os fatores “tratamento” [ $F(2, 63) = 1,833$ ;  $P = 0,1683$ ] e “modelo de ECI” [ $F(1, 63) = 0,4815$ ;  $P = 0,4903$ ] não influenciaram nesse comportamento, mas a interação entre fator “tratamento” e “modelo de ECI” influenciou [ $F(2, 63) = 5,866$ ;  $P = 0,0046$ ]. Uma redução significativa no tempo de latência foi observada no grupo SEM+EEV100 ( $P = 0,0081$ ) em relação ao grupo SEM+SAL (Figura 4A). Ademais, observou-se aumento desse parâmetro no grupo ECI+EEV100 em relação a SEM+EEV100 ( $P = 0,0189$ ).

Por outro lado, a análise ANOVA de duas vias não indicou influência de fatores (“tratamento”, “modelo de ECI” e “interação entre tratamento e modelo de ECI”, respectivamente) nos parâmetros de frequência, na Figura 6B, ([ $F(2, 63) = 0,9618$ ;  $P = 0,3877$ ], [ $F(1, 63) = 0,9762$ ;  $P = 0,3269$ ] e [ $F(2, 63) = 1,492$ ;  $P = 0,2327$ ]) e tempo gasto no *grooming*, na Figura 6C, ([ $F(2, 64) = 0,9112$ ;  $P = 0,4072$ ]; [ $F(1, 64) = 0,005187$ ;  $P = 0,9428$ ] e [ $F(2, 64) = 2,306$ ;  $P = 0,1078$ ]). Outrossim, o teste *post hoc* realizado nesses últimos dois parâmetros não evidenciou diferenças significativas entre os grupos estudados (Figura 6B e 6C).

**Figura 6** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) no tempo de latência, frequência e tempo gasto no *grooming* de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados do teste de *splash* acerca dos parâmetros de tempo de latência para iniciar *grooming* (A), frequência de *grooming* (B) e tempo gasto em *grooming* (C) de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica

a significância  $\pm$  EPM ( $n = 8-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Na figura, as letras **a** e **b** representam  $p < 0,05$  vs SEM+SAL e vs SEM+EEV100.

#### 5.1.4 Teste de Labirinto em Cruz Elevado

O teste de labirinto em cruz elevado também avalia o comportamento ansioso-símile e mensura quatro parâmetros, a saber: tempo de permanência do animal nos braços abertos ou fechados do aparato; e número de entradas nos braços abertos ou fechados. No parâmetro de número de entradas nos braços abertos, a análise ANOVA de duas vias identificou influência tanto do fator “tratamento” [ $F(2, 64) = 3,527$ ;  $P=0,0352$ ] quanto do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 64) = 6,702$ ;  $P=0,0119$ ], mas não da interação entre os dois fatores [ $F(2, 64) = 0,2711$ ;  $P = 0,7634$ ]. Apenas o grupo ECI+EEV100 apresentou aumento significativo ( $P = 0,0071$ ) no número de entradas nos braços abertos em comparação ao grupo SEM+SAL (Figura 7A).

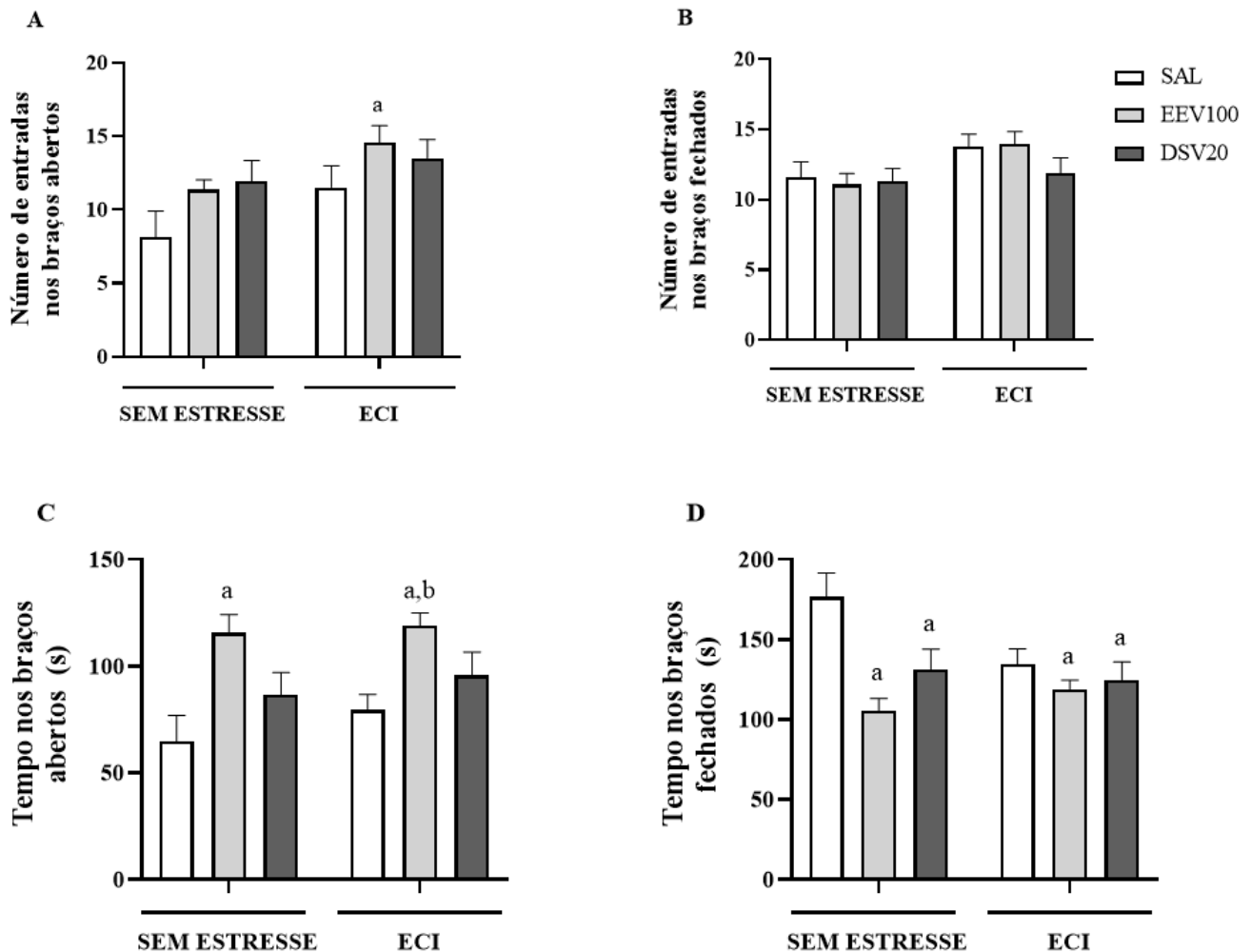
O parâmetro de número de entradas nos braços fechados, por sua vez, sofreu influência apenas do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 63) = 5,767$ ;  $P=0,0193$ ], mas não do fator “tratamento” [ $F(2, 63) = 0,6545$ ;  $P = 0,5232$ ] nem da interação entre esses dois fatores [ $F(2, 63) = 0,7685$ ;  $P = 0,4680$ ]. Após análise pelo teste de Tukey, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos nessa variável (Figura 7B).

Em relação ao tempo nos braços abertos, houve significância no fator “tratamento” após análise ANOVA de duas vias [ $F(2, 64) = 13,44$ ;  $P < 0,0001$ ], mas não houve influência do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 64) = 1,458$ ;  $P=0,2317$ ] ou da interação entre esses dois fatores [ $F(2, 64) = 0,2102$ ;  $P = 0,8110$ ]. Nesse parâmetro, os grupos SEM+EEV100 ( $P = 0,0019$ ) e ECI+EEV100 ( $P = 0,0008$ ) exibiram aumento significativo em comparação ao grupo SEM+SAL (Figura 7C). Além disso, ECI+EEV100 apresentou aumento significativo em relação a ECI+SAL ( $P = 0,0291$ ).

Em relação ao tempo nos braços fechados, evidenciou-se influência do fator “tratamento” [ $F(2, 64) = 10,07$ ;  $P = 0,0002$ ], mas não do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 64) = 2,112$ ;  $P = 0,1510$ ]. Outrossim, houve influência da interação entre esses dois fatores [ $F(2, 64) = 4,055$ ;  $P = 0,0220$ ]. O teste *post hoc* mostrou redução desse parâmetro nos grupos SEM+EEV100 ( $P < 0,0001$ ), SEM+DSV20 ( $P = 0,0398$ ), ECI+EEV100 ( $P = 0,0010$ ) e ECI+DSV20 ( $P = 0,0121$ ) em relação ao grupo SEM+SAL (Figura 7D).



**Figura 7** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) no número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.

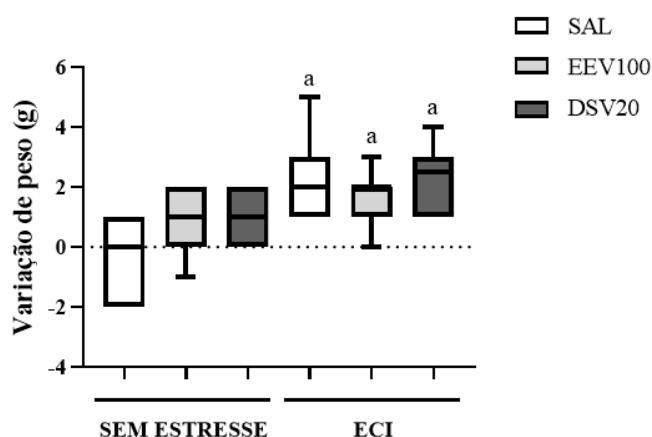


Dados do teste de labirinto em cruz elevado acerca de número de entradas nos braços abertos (A), número de entradas nos braços fechados (B), tempo de permanência nos braços abertos (C) e tempo de permanência nos braços fechados (D) de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica a significância  $\pm$  EPM ( $n = 9-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Na figura, as letras **a** e **b** representam  $p < 0,05$ , respectivamente, vs SEM+SAL e vs ECI+SAL.

## 5.2 Efeitos do extrato de *Erythrina velutina* no peso corporal

A análise estatística de Kruskal-Wallis seguida do teste de Dunn [ $F(6,70) = 27,34$ ;  $P < 0,0001$ ] nos dados de diferença de peso dos animais demonstrou aumento significativo da variação de peso dos grupos ECI+SAL ( $P = 0,0009$ ), ECI+EEV100 ( $P = 0,0064$ ) e ECI+DSV20 ( $P = 0,0002$ ) em comparação ao grupo SEM+SAL (Figura 8).

**Figura 8** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) na variação de peso de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados acerca da variação do peso corporal de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada grupo é representado por gráfico do tipo *boxplot* (mínimo ao máximo) com mediana e quartis ( $n = 10-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para múltiplas comparações. Na figura, a letra **a** representa  $p < 0,05$  vs SEM+SAL.

## 5.3 Efeitos do extrato de *Erythrina velutina* nas concentrações de monoaminas

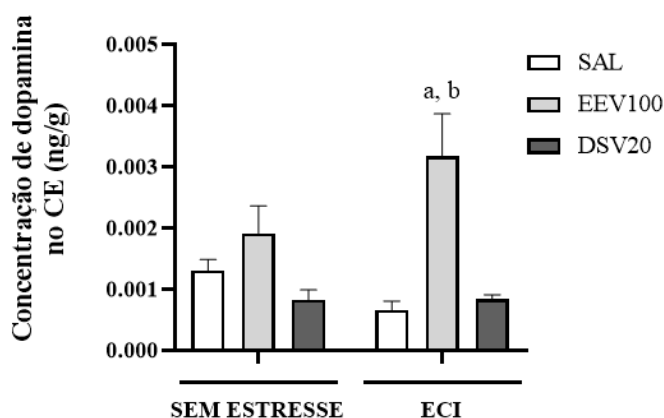
### 5.3.1 Concentrações de dopamina

Na análise das concentrações de dopamina no corpo estriado (CE), realizada por meio de ANOVA de duas vias, observou-se significância apenas para o fator “tratamento” [ $F(2, 63) = 9,932$ ;  $P = 0,0002$ ], mas não houve valores significativos para o fator “modelo de ECI” [ $F(1, 63) = 0,3205$ ;  $P = 0,5733$ ] nem para a interação entre os fatores [ $F(2, 63) = 2,504$ ;

$P = 0,0899$ ]. O teste *post hoc* revelou aumento significativo nas concentrações desse neurotransmissor no grupo ECI+EEV100, conforme Figura 9, em comparação ao grupo SEM+SAL ( $P = 0,0390$ ) e ao grupo ECI+SAL ( $P = 0,0018$ ).

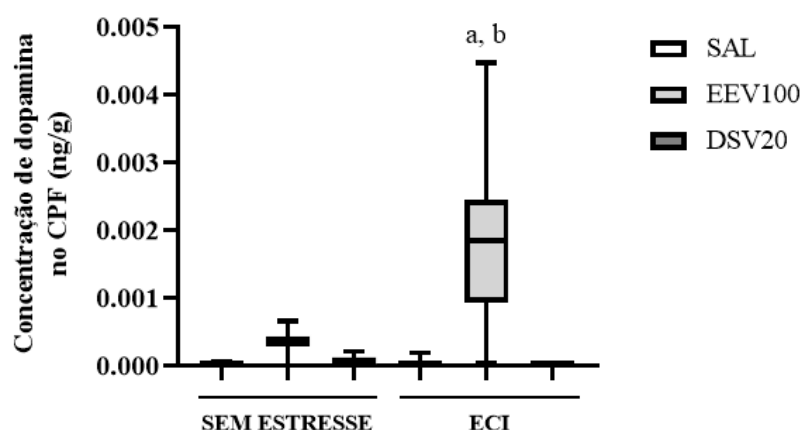
No córtex pré-frontal (CPF), as concentrações de dopamina foram avaliadas por meio do teste de Kruskal-Wallis [ $F(6, 64) = 42,70$ ;  $P < 0,0001$ ], e a análise indicou aumento significativo dessa variável no grupo ECI+EEV100 em relação aos grupos SEM+SAL ( $P = 0,0006$ ) e ECI+SAL ( $P = 0,0008$ ) (Figura 10).

**Figura 9** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de dopamina do corpo estriado de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados da concentração de dopamina (ng/g) no corpo estriado de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica a significância  $\pm$  EPM ( $n = 10-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Na figura, as letras **a** e **b** representam  $p < 0,05$  vs SEM+SAL e vs ECI+SAL.

**Figura 10** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de dopamina do córtex pré-frontal de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados da concentração de dopamina (ng/g) no córtex pré-frontal de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada grupo é representado por gráfico do tipo *boxplot* (mínimo ao máximo) com mediana e quartis (n = 8-15 animais/grupo). Os resultados foram analisados através do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para múltiplas comparações. Na figura, a letra **a** representa  $p < 0,05$  vs SEM+SAL.

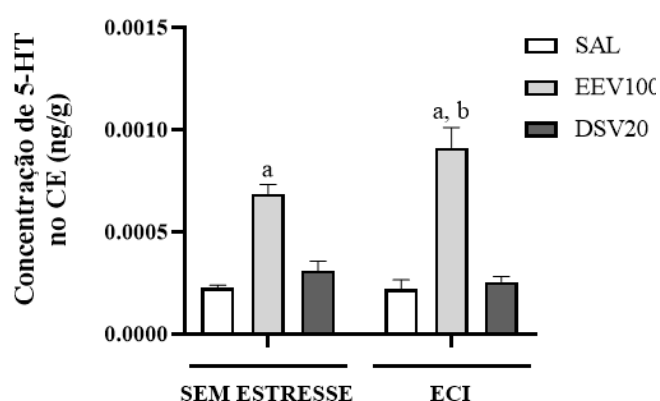
### 5.3.2 Concentrações de serotonina (5-HT)

Em relação às concentrações de serotonina (5-HT) no CE, a ANOVA de duas vias evidenciou efeito significativo do fator “tratamento” [ $F(2, 61) = 52,63$ ;  $P < 0,0001$ ], mas não do fator “modelo de ECI” [ $F(1, 61) = 1,043$ ;  $P = 0,3112$ ] e da interação entre os fatores [ $F(2, 61) = 2,927$ ;  $P = 0,0611$ ]. O teste *post hoc* demonstrou aumento nas concentrações de 5-HT dessa área cerebral no grupo SEM+EEV100 ( $P < 0,0001$ ) quando comparado ao grupo SEM+SAL (Figura 11). Também foi observado que o grupo tratado com extrato na presença de ECI (ECI+EEV100) apresentou aumento nas concentrações de 5-HT do CE em relação aos grupos SEM+SAL ( $P < 0,0001$ ) e ECI+SAL ( $P < 0,0001$ ).

A análise das concentrações de 5-HT no CPF pelo teste de Kruskal-Wallis [ $F(6, 70) = 54,86$ ;  $P < 0,0001$ ] revelou aumento significativo desse parâmetro no grupo SEM+EEV100 ( $P = 0,0044$ ) em comparação ao grupo SEM+SAL (Figura 12). Ademais, o grupo ECI+EEV100 exibiu aumento nas concentrações de 5-HT em relação aos grupos

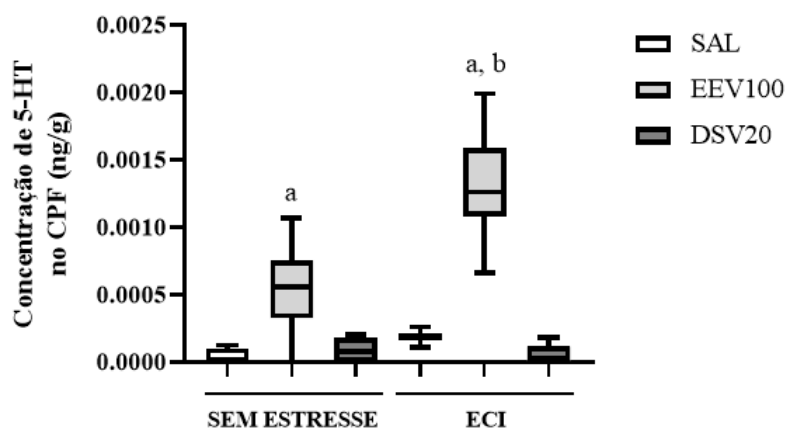
tratados com solução salina sem estresse, SEM+SAL ( $P < 0,0001$ ), e com estresse, ECI+SAL ( $P = 0,0064$ ).

**Figura 11** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de serotonina no corpo estriado de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados da concentração de serotonina (ng/g) no corpo estriado de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada coluna indica a significância  $\pm$  EPM ( $n = 10-15$  animais/grupo). Os resultados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey para múltiplas comparações. Na figura, a letra **a** e **b** representam  $p < 0,05$ , respectivamente, vs SEM+SAL e vs ECI+SAL.

**Figura 12** – Efeitos da administração do extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) nas concentrações de serotonina no córtex pré-frontal de animais em modelo de estresse crônico imprevisível.



Dados da concentração de serotonina (ng/g) no córtex pré-frontal de animais submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias e tratados nos últimos 7 dias com solução salina (SAL), extrato de *Erythrina velutina* na dose de 100 mg/kg (EEV100) ou desvenlafaxina na dose de 20 mg/kg (DSV20). Cada grupo é representado por gráfico do tipo *boxplot* (mínimo ao máximo) com mediana e quartis (n = 10-15 animais/grupo). Os resultados foram analisados através do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para múltiplas comparações. Na figura, as letras **a** e **b** representam, respectivamente,  $p < 0,05$  vs SEM+SAL e vs ECI+SAL.

## 6 DISCUSSÃO

A presente pesquisa estudou os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *Erythrina velutina* em um modelo animal de depressão por estresse crônico imprevisível. Foram observados efeitos antidepressivos e ansiolíticos induzidos pelo extrato nesse modelo animal. O ECI provocou ganho de peso nos camundongos, o que não foi revertido pela administração de extrato nem de desvenlafaxina. Em relação às monoaminas cerebrais, observou-se que o extrato gerou aumento nas concentrações de dopamina e serotonina no córtex pré-frontal e corpo estriado, sugerindo que os efeitos comportamentais podem ter relação com as alterações dessas monoaminas.

Para mensurar o comportamento locomotor e exploratório, realizou-se o teste de campo aberto. Além desses comportamentos, esse teste é capaz de evidenciar o aspecto emocional de animais em análise, de forma que é capaz de indicar a ocorrência de comportamento ansioso ou depressivo-símile, bem como pode demonstrar a eficácia de drogas que revertem esses comportamentos, conforme afirma Karademir (2023).

No presente estudo, os parâmetros avaliados através do teste de campo aberto foram o número de travessias, *rearing* e *grooming*. O número de travessias é uma variável relacionada à atividade locomotora do animal. Observou-se que o grupo ECI não afetou a atividade locomotora dos camundongos. De forma semelhante, no estudo de Monteiro *et al.* (2015), o protocolo de ECI de 4 ou 8 semanas de duração não induziu alterações no número de travessias de camundongos C57BL/6 machos. Resultados semelhantes foram encontrados por Zhou *et al.* (2023), que aplicou modelo de ECI por 15 dias em camundongos C57BL/6 fêmeas, e Yu *et al.* (2022), que utilizou o ECI por 23 dias em camundongos ICR machos.

Outros estudos, todavia, evidenciaram redução de atividade locomotora em camundongos sob estado depressivo-símile submetidos ao ECI (Mehta; Parashar; Udayabanu, 2017; Tianzhu; Shihai; Juan, 2014; Zhou; Cong; Liu, 2020). Entre essas pesquisas, Mehta, Parashar e Udayabanu (2017) aplicou o ECI por 21 dias em camundongos *Swiss*. Já Tianzhu, Shihai e Juan (2014) empregou esse modelo por 6 semanas em camundongos ICR machos. Por sua vez, Zhou, Cong e Liu (2020) utilizaram o ECI por 12 semanas em ratos Sprague-Dawley machos.

Na presente pesquisa, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo tratado com *Erythrina* (SEM+EEV100) e controle (SEM+SAL). Similarmente, no trabalho de Vasconcelos *et al.* (2004) a administração aguda de doses mais altas, por via oral, de 200 e 400 mg/kg do extrato hidroalcoólico da casca do caule de *E. velutina*, em

camundongos *Swiss* fêmeas não alterou a atividade locomotora em relação ao grupo controle. Todavia, esses autores observaram uma redução do número de travessias quando utilizaram uma alta dose de *E. velutina* em camundongos (800 mg/kg, v.o) (Vasconcelos *et al.*, 2004).

Em outro estudo, realizado por Dantas *et al.* (2004), a administração aguda de doses baixas (10 e 50 mg/kg) de extrato aquoso das folhas da planta não afetou o número de travessias em camundongos, enquanto uma dose de 200 mg/kg reduziu esse parâmetro. Em outra pesquisa (Ribeiro *et al.*, 2006), a administração aguda e crônica do extrato hidroalcoólico da casca do caule da planta, nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, em ratos não provocou alterações nesse parâmetro.

Por outro lado, em um estudo recente realizado por Dantas e colaboradores (2024), demonstraram que camundongos tratados com decocto de 5% (m/v) da casca de *E. velutina* apresentaram aumento do número de travessias em relação ao grupo controle, enquanto o controle positivo diazepam provocou redução desse parâmetro. De mesmo modo, conforme investigação de Simokomaki *et al.* (2023), o extrato de acetonitrila das sementes dessa planta na dose aguda de 2,5 mg/250 µl provocou aumento da atividade exploratória de ratos. Destaca-se que nesses trabalhos encontrados na literatura científica não houve uso de modelo animal de depressão, diferente do presente estudo em que foi utilizado um modelo de indução de fenótipo depressivo nos animais pelo ECI.

Outrossim, na presente pesquisa, foi observado que somente o extrato de *E. velutina* na presença de ECI apresentou um aumento do número de travessias quando comparado ao grupo tratado com extrato na ausência desse modelo animal. Pode-se supor que o extrato atue de forma diferencial em condição de estresse, ainda que ambos os grupos não tenham apresentado diferenças em relação aos grupos controle ou ECI.

Esse resultado é interessante quando se reflete sobre o rebaixamento da motricidade, ou retardo psicomotor, observado em muitos pacientes com depressão, sendo um sintoma relacionado à falta de energia, fadiga e letargia (Bennabi *et al.*, 2013; Sandmeir *et al.*, 2021). Assim, sugere-se que o aumento da atividade locomotora promovido pelo extrato poderia ser benéfico a pacientes que experienciam esse retardo psicomotor.

Considerando os resultados sobre número de travessias de forma geral, a ocorrência de divergências com dados encontrados na literatura podem ter ocorrido pelos seguintes fatores: parte da planta utilizada, o modelo experimental adotado (uma vez que muitos estudos não aplicaram modelo de doença), o tempo de tratamento, além da espécie e do sexo dos animais empregados.

No teste de campo aberto, a mensuração do comportamento de *grooming* serve de



indicativo de atividade locomotora e motivação. O comportamento de *grooming* está especialmente relacionado com a higiene e autocuidado do animal, mas também está associado à termorregulação, redução dos níveis de estresse e interação com outros animais (Sachs, 1988; Smolinsky *et al.*, 2009). Roedores sob estado de ansiedade e estresse tendem a sofrer aumento desse comportamento (Apukhtin *et al.*, 2024; Nollet, 2021; Smolinsky *et al.*, 2009).

Estudos em modelo de depressão induzida por corticosterona (Chaves *et al.*, 2019) ou induzida por estresse crônico imprevisível (Liu *et al.*, 2023) observaram, respectivamente, aumento e redução do número de *grooming* de animais submetidos ao teste de campo aberto. No estudo de Sousa (2019), observou-se aumento do número de *grooming* no grupo do ECI em relação ao grupo controle.

No presente estudo, o protocolo de estresse crônico imprevisível não afetou o número de *groomings* na comparação dos grupos modelo de ECI com controle. Por outro lado, os grupos tratados com extrato, SEM+EEV100 e ECI+EEV100, apresentaram aumento significativo em relação ao grupo controle (SEM+SAL). Resultado diferente na comparação de SEM+EEV100 a SEM+SAL pode ser observado na pesquisa de Vasconcelos *et al.* (2004) para doses agudas de 200, 400 e 800 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca do caule administrado por via oral, visto que o grupo de camundongos que recebeu extrato apresentou redução no comportamento de *grooming*. Dantas *et al.* (2004), por outro lado, observaram que doses agudas e baixas de extrato aquoso de folhas da planta, como 10 e 50 mg/kg, não são capazes de alterar o comportamento de *grooming* de camundongos.

Na pesquisa de Dias *et al.* (2019), não foram evidentes diferenças no número de *groomings* de camundongos do grupo controle tratados com salina em relação ao grupo controle tratado com extrato etanólico das folhas de *E. velutina* na dose de 100 mg/kg. Outrossim, o grupo ECI+EEV100 apresentou redução desse parâmetro em relação a SEM+EEV100. Avaliando o conjunto de dados no número de *grooming*, sugere-se que o extrato na dose de 100 mg/kg provoque aumento desse comportamento independente da ocorrência de estresse – todavia, o ECI aparentou limitar esse aumento.

Visto que *grooming* está associado à motivação e ao aumento de dopamina em certas regiões cerebrais envolvidas com sistema límbico (Kalueff; LaPorte; Bergner, 2010; Reis-Silva *et al.*, 2019; Spruijt; Van Hooff; Gispen, 1992), sugere-se que o extrato de *E. velutina* atuou neurobiologicamente em aspectos motivacionais a fim de aumentar esse comportamento nos camundongos do presente estudo. Salienta-se que tais aspectos estão impactados em pacientes com depressão.

Outro parâmetro que avalia a atividade exploratória no teste de campo aberto é o número de *rearings*. No presente estudo, utiliza-se a definição de *rearing* como um comportamento de exploração em que o animal se ergue sobre as patas traseiras enquanto as patas dianteiras permanecem livres sem tocar em nenhuma superfície (Seibenhener; Wooten, 2015). Conforme Sahin *et al.* (2019), a diminuição desse parâmetro exploratório relaciona-se com aumento de ansiedade ou medo.

No comportamento de *rearing*, apenas os grupos ECI+SAL e ECI+DSV20 exibiram redução significativa quando comparados ao grupo SEM+SAL. Em outro estudo, Sousa (2019) observou redução no número de *rearing* no grupo de ECI tratado com salina em comparação ao grupo de camundongos que não sofreu estresse. Por outro lado, o grupo estressado tratado oralmente com desvenlafaxina, na dose de 10 mg/kg por um período de 7 dias, não apresentou alterações no *rearing* em comparação ao grupo controle tratado com salina (Sousa, 2019). No estudo de Vieira (2020), os camundongos estressados no protocolo de ECI, todavia, não apresentaram diferenças significativas nesse parâmetro.

Ademais, no estudo de Ribeiro *et al.* (2006) realizado com ratos não submetidos ao modelo de ECI, doses agudas e crônicas de 50, 100 e 200 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca do caule de *E. velutina* não geraram alterações no número de *rearing* em comparação ao grupo controle – de forma semelhante, o extrato administrado no presente estudo não provocou alterações no número de *rearing* em relação a SEM+SAL. Em doses de 5%, 10% e 20% (m/v) de decoctos da casca de *E. velutina*, como na pesquisa de Dantas *et al.* (2024), também não houve alteração no número de *rearing* de camundongos em relação ao grupo veículo.

Conforme resultados de Vasconcelos *et al.* (2004), doses agudas de 200 e 400 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca do caule de *E. velutina* reduziram número de *rearing* e *grooming* nos camundongos em relação ao grupo controle, enquanto a dose de 800 mg/kg provocou alterações não somente nesses parâmetros, mas também na atividade locomotora. Esses dados sugerem efeito depressor do extrato no sistema nervoso central dos animais (Vasconcelos *et al.*, 2004). Todavia, não foram observadas reduções significativas desses parâmetros em relação ao grupo controle no presente estudo, permitindo levantar a hipótese da dose de 100 mg/kg do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* não apresentar efeito depressor quando administrada oralmente na ausência ou presença de estressores do modelo de ECI.

O protocolo de ECI reduziu o número de *rearing*, o que pode ser indicativo da ocorrência de estado depressivo-símile nos animais, visto que esse comportamento é sensível ao estresse (Sturman; Germain; Bohacek, 2018). Contrariamente ao esperado, os grupos

estressados tratados com desvenlafaxina e extrato não foram capazes de reverter esse efeito – inclusive, o grupo estressado tratado com desvenlafaxina apresentou igualmente redução de *rearing*. Esses resultados podem indicar a necessidade de um número de amostra maior ou que as doses utilizadas de desvenlafaxina e *Erythrina velutina* não foram capazes de alterar o efeito gerado pelo ECI no *rearing*.

Para mensurar o comportamento depressivo-símile, foram empreendidos os testes de nado forçado e *splash*. O teste de nado forçado é padrão ouro na avaliação de substâncias com potencial antidepressivo de forma aguda e crônica – ainda que, em nível clínico, seja necessário o uso crônico de antidepressivos para que o efeito terapêutico surja (Can *et al.*, 2012; Cryan; Mombereau; Vassout, 2005; Slattery; Cryan, 2012).

Na presente pesquisa, notou-se que o grupo de animais estressados tratados com solução salina (ECI+SAL) sofreu aumento significativo no tempo de imobilidade em comparação ao grupo SEM+SAL. Os resultados observados sugerem que a exposição ao estresse provoca aumento no tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle, indicando comportamento depressivo-símile no modelo ECI. Nesse sentido, a diferença significativa entre animais com e sem estresse tratados com solução salina indica que o protocolo de estresse crônico imprevisível foi efetivo em provocar comportamento depressivo-símile, assim como nas pesquisas de Fang *et al.* (2021) e Vieira (2020).

Pesquisas realizadas com o gênero *Erythrina* já demonstraram a ocorrência de efeito antidepressivo em roedores submetidos ao teste de nado forçado. Por exemplo, doses de 100 e 200 mg/kg de extrato etanólico (Martins; Brijesh, 2020) ou hidroalcoólico (Chu *et al.*, 2019) da casca de *Erythrina variegata* L. administradas em camundongos foram capazes de promover redução significativa no tempo de imobilidade desse teste.

Diferentemente do presente trabalho, uma pesquisa realizada por Zhang, Liu e Yuan (2020) não utilizou o extrato de *Erythrina*, mas um composto isolado que está presente em diversos gêneros botânicos, incluindo *Erythrina*. Os autores avaliaram a ação do flavonoide eriodictiol em um modelo animal de depressão por estresse crônico imprevisível em ratos, demonstrando seu efeito antidepressivo no tempo de imobilidade (Zhang; Liu; Yuan, 2020).

Na presente pesquisa, um importante resultado observado pelo extrato de *E. velutina* foi a reversão do estado depressivo-símile, o qual foi induzido pelo ECI, no teste de nado forçado. Esse resultado foi animador, visto que esta é a primeira pesquisa a demonstrar a ação antidepressiva do extrato das folhas de *E. velutina* em camundongos Swiss fêmeas.

Apesar de existirem poucos estudos investigando especificamente a ação

antidepressiva da *Erythrina velutina*, os trabalhos disponíveis na literatura ainda são limitados, pois não utilizaram modelos de indução de depressão, avaliando apenas os efeitos no teste de nado forçado em animais saudáveis. Raupp *et al.* (2008), em camundongos, e Ribeiro *et al.* (2006), em ratos, por exemplo, observaram que a administração oral crônica do extrato hidroalcoólico da casca da planta (100 mg/kg) não resultou em diferenças significativas em relação ao grupo controle, indicando que o estado não manifestou ação antidepressiva. Esses dados reforçam a relevância do presente achado, que pela primeira vez demonstrou um efeito antidepressivo da *E. velutina* em um modelo experimental validado de indução de depressão.

No teste de *splash*, os comportamentos de autocuidado e a motivação são avaliados através de parâmetros que mensuram o *grooming*. Assim, a latência, frequência e tempo gastos em *grooming* foram medidos para avaliar o comportamento depressivo-símile dos animais em protocolo de ECI. No parâmetro de tempo de latência para iniciar o *grooming*, observou-se redução significativa desse comportamento apenas no grupo não estressado tratado com extrato (SEM+EEV100). Contudo, este efeito foi perdido na presença do ECI.

O resultado supracitado no teste de *splash* foi interessante, porque mostra que a *E. velutina* sozinha é capaz de interferir com o prazer e motivação de animais saudáveis, porém ela não perdura esse efeito na presença do ECI. Comparando este resultado com os dados obtidos para o número de *groomings*, no teste de campo aberto, é possível observar a complementaridade desses resultados na medida em que o extrato se associou com comportamento de motivação e autocuidado. Todavia, nos parâmetros de frequência e tempo gasto no *grooming*, não foram obtidos resultados significativos.

Para a avaliação do comportamento ansioso-símile, foi realizado o teste comportamental de labirinto em cruz elevado. Consoante a pesquisa de revisão e metanálise de Risdiana, Aulawi e Sholikhah (2025), plantas do gênero *Erythrina* podem demonstrar seus efeitos ansiolíticos no parâmetro de tempo gasto nos braços abertos no teste de labirinto em cruz elevado. Nesse sentido, a presente pesquisa evidenciou que os grupos com e sem estresse tratados com extrato de *E. velutina* apresentaram aumento significativo em relação ao grupo controle no parâmetro de tempo nos braços abertos – o que sugere a ocorrência de ação ansiolítica nos animais.

Esse resultado está de acordo com os dados encontrados na pesquisa de Melo (2011), em que doses mais altas de 125 e 500 mg/kg de extrato metanólico das folhas de *E. velutina* também aumentaram o tempo que os camundongos gastam nos braços abertos em relação ao controle. Em outro estudo, o aumento desse parâmetro também foi encontrado após a administração de decoctos de 5, 10 e 20% (m/v) da casca dessa planta em camundongos,

(Dantas *et al.*, 2024).

No trabalho de Raupp *et al.* (2008), porém, a dose crônica de 100 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca da planta, administrada em camundongos, não provocou diferenças neste parâmetro em relação ao grupo controle. Resultado similar foi encontrado no trabalho de Teixeira-Silva *et al.* (2008) para doses agudas de 10 e 20 mg/kg, aplicadas em ratos, de extrato alcoólico das folhas de *E. velutina*. Já no estudo de Vasconcelos *et al.* (2004), os autores não encontraram diferenças significativas para grupos de camundongos tratados com doses agudas de 200 e 400 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca do caule da planta, administradas oralmente, em relação ao grupo controle.

Em relação ao tempo nos braços fechados, os grupos com e sem estresse tratados com extrato ou desvenlafaxina sofreram redução nessa variável em relação a SEM+SAL. Nesse sentido, ainda que não tenham ocorrido diferenças que demonstrem efeitos do estresse sobre esse parâmetro, observou-se que a desvenlafaxina como controle positivo reduziu o tempo gasto em um ambiente em que o animal sentiria-se mais seguro em comparação ao grupo sem estresse tratado com solução salina. Ademais, o extrato de *E. velutina* apresentou efeito semelhante.

No estudo de Dantas *et al.* (2024), também observou-se a redução do tempo nos braços fechados, em comparação ao grupo veículo, nos camundongos tratados com decoctos de 5, 10 e 20% (m/v) da casca de *E. velutina* ou diazepam (1 mg/kg). Conforme os autores, esse resultado, aliado a outros parâmetros do teste de labirinto em cruz elevado, indicaram ação ansiolítica desses decoctos (Dantas *et al.*, 2024).

Quanto ao número de entradas nos braços abertos, apenas o grupo submetido ao estresse crônico imprevisível e tratado com extrato (ECI+EEV100) exibiu aumento nesse parâmetro em relação ao grupo não estressado tratado com solução salina. No número de entradas nos braços fechados, todavia, não foram observados resultados significativos.

No estudo de Vasconcelos *et al.* (2004), os autores não encontraram resultados significativos quanto ao número de entradas nos braços abertos e fechados para administração de extrato hidroalcoólico da planta em camundongos nas doses agudas de 200 e 400 mg/kg. Raupp *et al.* (2008), similarmente, não encontraram resultados significativos para o número de entradas nos braços fechados nos grupos de camundongos tratados com doses crônicas de 50 e 100 mg/kg de extrato hidroalcoólico da casca quando comparados ao controle. Por outro lado, no estudo de Dantas *et al.* (2024), a administração de decoctos da planta nas doses de 5, 10 e 20% (m/v) em camundongos provocou aumento no número de entradas nos braços abertos, enquanto reduziu o número de entradas nos braços fechados em relação ao grupo

veículo.

Em relação às alterações no peso corporal, observou-se que todos os grupos de animais submetidos ao ECI sofreram aumento significativo na variação de peso em comparação aos animais do grupo que não sofreu estresse e recebeu solução salina como tratamento. Isso sugere que a exposição contínua e crônica dos animais a diferentes tipos de estressores provoca ganho de peso corporal independente do tipo de tratamento recebido. No estudo de Craveiro *et al.* (2008), ratos *Wistar* machos e fêmeas apresentaram aumento de peso em um período de 14 dias de tratamento com doses de 5000 mg/kg do extrato aquoso de *E. velutina* em volume de 20 ml/kg.

Todavia, outros estudos realizados com camundongos em protocolo de ECI associaram a ocorrência de estresse à perda de peso corporal (Kim, 2019; Zhou *et al.*, 2023). Santana *et al.* (2015), por sua vez, não encontraram alterações no peso corporal provocadas pelo ECI – conforme os autores, é possível que a inconsistência nos dados de peso em pesquisas com esse modelo animal esteja relacionada a sua execução sob diferentes paradigmas, ambientes de pesquisa e períodos de tempo.

A presente pesquisa também realizou análises neuroquímicas das concentrações de dopamina e serotonina nas áreas de corpo estriado e córtex pré-frontal dos animais. Essa mensuração é importante dado que a disfunção do sistema monoaminérgico está associada à depressão e ansiedade (Liu; Zhao; Guo, 2018; Swetha *et al.*, 2024).

Nesse sentido, não houve diferenças significativas nas concentrações de dopamina na comparação dos grupos SEM+SAL e ECI+SAL, tanto nas áreas cerebrais do corpo estriado quanto do córtex pré-frontal. Tal achado é contrário aos resultados vistos em outros estudos pré-clínicos, nos quais a indução de sintomas depressivo-símiles pelo modelo animal de estresse crônico imprevisível em roedores provocou a redução das concentrações de dopamina nessas áreas cerebrais (Ahmad *et al.*, 2010; Matuszewich *et al.*, 2014).

Sugere-se, baseando-se nos resultados obtidos, que o protocolo de estresse crônico imprevisível não foi capaz de alterar os mecanismos do sistema dopaminérgico nos camundongos *Swiss* fêmeas utilizados neste estudo. É possível que processos compensatórios neuroquímicos estejam envolvidos nesse contexto, mantendo o equilíbrio das concentrações de dopamina cerebrais após o estresse crônico. Essa hipótese já foi observada na pesquisa de Żurawek *et al.* (2013). Segundo resultados desses autores, ratos resilientes ao estresse sofreram redução das concentrações cerebrais de receptores D2 após protocolo de estresse crônico, mas esse efeito foi revertido após 5 semanas do protocolo – diferindo dos animais controles –, indicando plasticidade neuronal e adaptação ao estresse (Żurawek *et al.*, 2013).

Ainda na mensuração das concentrações de dopamina, observou-se um expressivo aumento no grupo ECI+EEV100 em relação ao grupo controle e ao grupo de ECI nas duas áreas cerebrais analisadas. Na literatura científica, evidências têm demonstrado que extratos de diversas plantas pertencentes à família *Fabaceae* são capazes de reverter sintomas depressivo-símiles em animais, bem como promover aumento nas concentrações de dopamina cerebrais (Mbankou *et al.*, 2025; Patro; Batthamisra; Mohanty, 2016).

Porém, apenas um estudo *in vivo* com uma espécie do gênero *Erythrina*, que evidenciou efeito antidepressivo e ansiolítico em camundongos, avaliou o impacto da administração do extrato da planta nas concentrações de monoaminas cerebrais, como a dopamina e serotonina (Chu *et al.*, 2019). Diferente do presente estudo, Chu *et al.* (2019) não encontrou alterações nas concentrações de dopamina de camundongos tratados com extrato hidroalcoólico da casca de *Erythrina variegata*, nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, e submetidos aos testes de labirinto em cruz elevado e nado forçado. Em outro estudo, observou-se que o extrato das folhas de *Mimosa pudica* L., espécie da família *Fabaceae*, aumentou as concentrações de dopamina no cérebro de camundongos *Swiss* (Patro; Batthamisra; Mohanty, 2016).

Estudos com plantas da família *Fabaceae*, como os já mencionados, são essenciais não somente pelo caráter científico, mas pela aplicação que muitas dessas plantas podem ter na depressão e ansiedade. Conforme a revisão de Chwil *et al.* (2017), os efeitos antidepressivos dessas espécies devem-se à conjuntura de compostos encontrados em diversas partes dessas plantas, os quais podem atuar através de diferentes mecanismos neurobiológicos, incluindo o sistema dopaminérgico.

Destacando-se novamente o papel do sistema dopaminérgico no sistema de recompensa e na motivação, sugere-se que os efeitos antidepressivos observados nos testes comportamentais avaliados nesta pesquisa se devem à modulação da dopamina cerebral pelo extrato de *E. velutina*. Assim, a reversão do estado depressivo-símile pela dose de 100 mg/kg de extrato, assim como o aumento do comportamento de *grooming*, podem estar relacionados com o aumento das concentrações de dopamina no córtex pré-frontal e corpo estriado.

Os resultados observados no presente estudo indicam que existem compostos no extrato hidroalcoólico de *E. velutina* promovendo aumento das concentrações cerebrais de dopamina, o que torna essa planta objeto de estudo importante em investigações que buscam novas propostas terapêuticas para a depressão sozinha ou comórbida com ansiedade. Com isso, destaca-se que este é o primeiro estudo *in vivo*, utilizando um modelo animal de depressão, a identificar o papel modulador da *E. velutina* sobre o sistema dopaminérgico em

camundongos *Swiss* fêmeas.

A respeito da serotonina, não houve diferenças significativas nas concentrações dessa monoamina nas áreas cerebrais de CPF e CE entre os grupos SEM+SAL e ECI+SAL, indicando que o modelo de estresse crônico imprevisível não foi capaz de alterar as concentrações da serotonina no presente protocolo de estudo. Porém, os grupos tratados com extrato, com e sem estresse, apresentaram aumento significativo nas concentrações de serotonina do CPF e CE em relação ao grupo controle.

Na comparação de tais achados com a literatura, pode-se citar Chu *et al.* (2019). Os autores, na avaliação dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos do extrato de *Erythrina variegata*, observaram camundongos submetidos ao teste de nado forçado e tratados com extrato na dose de 100 mg/kg apresentaram redução significativa das concentrações de serotonina cerebrais em relação ao grupo veículo, o que difere dos resultados da presente pesquisa.

De acordo com os autores, a redução nas concentrações de monoaminas promovida pelo extrato, incluindo a serotonina, sugere efeito regulatório do extrato no sistema monoaminérgico no curso de transtornos que afetam o sistema nervoso central (Chu *et al.*, 2019). Esses dados podem ter divergido dos encontrados na presente pesquisa por algumas razões: os autores não empregaram um modelo animal de depressão; diferenças de compostos existentes entre *E. variegata* e *E. velutina* que influenciam no sistema serotoninérgico; os autores utilizaram a casca da planta para produção do extrato, enquanto este estudo utilizou as folhas.

Em outra pesquisa – a qual identificou ação antidepressiva de flavonoides da planta *Trigonella foenum-graecum*, da família *Fabaceae* –, observou-se aumento nas concentrações de 5-HT no córtex pré-frontal após tratamento com a fração do extrato da planta em animais submetidos ao protocolo de estresse por restrição crônica (Wang *et al.*, 2019). Apesar das diferenças em termos de espécie e gênero botânico, bem como modelo animal de depressão utilizado, determinadas semelhanças aproximam este estudo do de Wang *et al.* (2019): o aumento das concentrações cerebrais de serotonina em plantas da família *Fabaceae*, demonstrando a importância dessa família botânica em estudos pré-clínicos sobre depressão.

Observando os dados obtidos nesta pesquisa, sugere-se que o extrato de *E. velutina* modula o sistema serotoninérgico, o que é intensificado em contexto de estresse. Na literatura científica, já existem diversos estudos mostrando o papel do ECI no sistema serotoninérgico. Conforme a pesquisa de Akotkar *et al.* (2023), o protocolo de ECI com



duração de 42 dias induziu redução das concentrações cerebrais de serotonina. No que se refere aos receptores dessa monoamina, o estudo de Chen *et al.* (2020) observou redução da expressão de RNA mensageiro do receptor 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo de animais submetidos ao ECI por 21 dias. Por sua vez, Wankhar *et al.* (2020) observaram redução da expressão proteica de 5-HT<sub>2cR</sub> no córtex pré-frontal de ratos Wistar submetidos ao ECI por 21 dias. Em relação a enzimas degradadoras de serotonina, outros autores encontraram aumento da atividade da monoamina oxidase A (MAO-A) e B (MAO-B) pelo protocolo de ECI de 21 dias em camundongos (Kumar; Kuhad; Chopra, 2011).

Diversos estudos, portanto, atestaram a influência do ECI em parâmetros distintos relacionados ao sistema serotoninérgico – resultado não observado no presente estudo. Supõe-se que o ECI, mesmo não apresentando diferenças em relação ao controle no presente estudo, possa ter tornado o sistema serotoninérgico mais vulnerável à ação neurobiológica do extrato, de forma que o extrato promoveu um aumento das concentrações de serotonina de forma mais intensa do que o grupo não estressado.

Nesse sentido, o ECI pode ter influenciado em um ou mais mecanismos neurobiológicos e ter gerado, por exemplo: a diminuição do número de receptores de serotonina; o aumento da expressão do transportador dessa monoamina; o aumento da atividade da monoamina oxidase (MAO). Nessa perspectiva, em um contexto disfuncional, o efeito do extrato seria mais evidente, na busca de equilibrar as concentrações de serotonina cerebrais.

Os resultados do papel do extrato sobre o sistema serotoninérgico, assim como os dados sobre as concentrações de dopamina, indicam a importância da *E. velutina* no contexto de depressão e ansiedade, transtornos nos quais há disfunção do sistema de monoaminas, como a serotonina (Deakin, 1998; Lin *et al.*, 2023).

Apesar de importantes dados obtidos neste estudo, existem limitações a serem destacadas. Seria importante ter avaliado os efeitos do extrato em mais de uma dose, o que permitiria avaliar a dose-dependência de um possível efeito antidepressivo. Ademais, ainda que a depressão seja mais prevalente em mulheres, também teria sido relevante a avaliação dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos do extrato em camundongos machos a fim de identificar o impacto do sexo na ocorrência desses efeitos. Durante a execução do estudo, ocorreram interferências no ambiente experimental que estavam além do controle da executora da pesquisa, como a presença de barulhos externos, de cheiro de outros camundongos e ratos, a falta de energia, entre outros detalhes que podem ter influenciado nos resultados obtidos.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstram que o extrato de *Erythrina velutina* apresentou efeito antidepressivo e ansiolítico em um modelo animal de estresse crônico imprevisível. Importante destacar que esses efeitos ocorreram sem comprometer a atividade locomotora dos animais. O protocolo de ECI promoveu ganho de peso nos animais, mas o extrato nem a desvenlafaxina não foi capaz de reverter este efeito. Além disso, observou-se um aumento significativo nas concentrações de dopamina e serotonina nas regiões do corpo estriado e córtex pré-frontal. Os resultados encontrados indicam que a modulação comportamental promovida pelo extrato pode estar associada à interação com o sistema monoaminérgico, o que reforça o potencial terapêutico do extrato de *E. velutina* em distúrbios afetivos, como a depressão e ansiedade.

## REFERÊNCIAS

- ADETUNJI, Tomi Lois *et al.* Erythrina velutina Willd.: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 319, p. 117273, 2024.
- AGRA, M. F. *et al.* Medicinal and poisonous diversity of the flora of “Cariri Paraibano”, Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 383-395, 2007.
- AGUIAR, Franciléia de Oliveira *et al.* Principais fitoterápicos utilizados no tratamento do Transtorno de Ansiedade. **LUMEN ET VIRTUS**, v. 16, n. 46, p. 1777-1792, 2025.
- AHMAD, Ausaf *et al.* Alterations in monoamine levels and oxidative systems in frontal cortex, striatum, and hippocampus of the rat brain during chronic unpredictable stress. **Stress**, v. 13, n. 4, p. 356-365, 2010.
- AKOTKAR, Likhith *et al.* Antidepressant effect of alpha lipoic acid in rats exposed to chronic unpredictable mild stress: putative role of neurotransmitters and 5ht3 receptor. **Future Pharmacology**, v. 3, n. 2, p. 407-425, 2023.
- ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino; ANDRADE, Laise de Holanda Cavalcanti. Conhecimento botânico tradicional e conservação em uma área de caatinga no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, p. 273-285, 2002.
- ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino *et al.* Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76-91, 2007.
- ALTAMIRANO, F. Nuevos Apuntes para el estudio del Colorin, Erythrina coralloides. **Gaceta Médica de Mexico**, v. 23, n. 18., pp. 369-392, 1888.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**: DSM-5-TR. 5a edição revisada. Washington: American Psychiatric Association, 2022.
- ANDRADE, Bruno de Almeida *et al.* The Phytochemical Profile and Photoprotective Potential of Bark and Leaves of Erythrina velutina Willd.—A Medicinal Species from the Caatinga Region of Brazil. **Journal of Biosciences and Medicines**, v. 11, n. 12, p. 325-342, 2023.
- ANDRADE, Laura *et al.* The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **International journal of methods in psychiatric research**, v. 12, n. 1, p. 3-21, 2003.
- ANDREESCU, Carmen *et al.* Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. **The British Journal of Psychiatry**, v. 190, n. 4, p. 344-349, 2007.
- APUKHTIN, K. V. *et al.* Analysis of Rodent Grooming and Its Microstructure in Modern Neurobiological Studies. **Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology**, v. 60, n. 3, p. 1125-1143, 2024.

- ARAÚJO, Amanda Miguel; RODRIGUES, Erimágnia de Moraes; MOURA, Debora Coelho. Etnobotânica das plantas medicinais no município de Parari, Paraíba, Brasil. **Geosul**, v. 36, n. 78, p. 659-679, 2021.
- ARAÚJO-JÚNIOR, João X. *et al.* A phytochemical and ethnopharmacological review of the genus *Erythrina*. IN: RAO, Venketeshwer. **Phytochemicals: A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health**. Rijeka: InTech, 2012.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: A review. **Animal Behaviour**, v. 21, n. 2, 1973.
- BÁEZ-MENDOZA, Raymundo; SCHULTZ, Wolfram. The role of the striatum in social behavior. **Frontiers in neuroscience**, v. 7, p. 233, 2013.
- BANDELOW, Borwin; MICHAELIS, Sophie; WEDEKIND, Dirk. Treatment of anxiety disorders. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 93-107, 2017.
- BAQUERO, M.; MARTÍN, N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, v. 3, n. 8, p. 682, 2015.
- BARBOSA, N. M. *et al.* Contribuição da flora nativa no artesanato produzido por índios urbanos na Amazônia. **Biota Amazônia**, v. 8, n. 3, p. 53-56, 2018.
- BARBOSA, P. B. B. M. *et al.* Evaluation of seed extracts from plants found in the Caatinga biome for the control of *Aedes aegypti*. **Parasitology research**, v. 113, p. 3565-3580, 2014.
- BARROS, Rubens Pessoa; SILVA, Claudio Galdino; NEVES, Jhonatan David Santos. O Mulungu (*Erythrina velutina* Willd) como elemento de manifestação etnocultural na região da zona rural do município de Arapiraca-AL, Nordeste do Brasil. **Revista Ambientale**, v. 4, n. 2, p. 39-58, 2013.
- BEAN, A. R. A taxonomic revision of *Erythrina* L.(Fabaceae: Faboideae) in Australia. **Austrobaileya**, p. 641-658, 2008.
- BEAULIEU, Jean-Martin; ESPINOZA, Stefano; GAINETDINOV, Raul R. Dopamine receptors—IUPHAR R review 13. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 1, p. 1-23, 2015.
- BENNABI, Djamila *et al.* Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. **BioMed research international**, v. 2013, n. 1, p. 158746, 2013.
- BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234-256, 2020.
- BJÖRKHOLM, C.; MONTEGGIA, L. M. BDNF—a key transducer of antidepressant effects. **Neuropharmacology**, v. 102, p. 72-79, 2016.
- BLACK, Catherine N. *et al.* Is depression associated with increased oxidative stress? A

systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 164-175, 2015.

BOCHEFONTAINE; REY, F. Indagações sobre os Efeitos Physiologicos da Erythrina Corallodendron. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 6, n. 6, pp. 262-271, 1881.

BRACKE, Piet *et al.* Depression in women and men, cumulative disadvantage and gender inequality in 29 European countries. **Social Science & Medicine**, v. 267, p. 113354, 2020.

BRASIL. Departamento Nacional de Saúde Pública. Decreto nº 17.509 de 04 de Novembro de 1926. Adota como Código Farmacêutico Brasileiro, a Farmacopeia Brasileira, elaborada pelo farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva. Presidência da República, Rio de Janeiro, 1926.

BRENES, Gretchen A. Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients. **Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry**, v. 9, n. 6, p. 437, 2007.

BRON, Tannetje I. *et al.* Prevalence of ADHD symptoms across clinical stages of major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 197, p. 29-35, 2016.

CAN, Adem *et al.* The tail suspension test. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 59, p. 3769, 2012.

CÁRDENAS, Simón Escamilo. El Pajuro (*Erythrina edulis*) alimento andino en extinción. **Investigaciones sociales**, v. 16, n. 28, p. 97-104, 2012.

CARLÉN, Marie. What constitutes the prefrontal cortex?. **Science**, v. 358, n. 6362, p. 478-482, 2017.

CARNEIRO, César Alves *et al.* Unpredictable subchronic stress induces depressive-like behavior: Behavioral and neurochemical evidences. **Psychology & Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 236, 2022.

CARVALHO, P. E. R. **Mulungu (*Erythrina velutina*)**. Embrapa: Circular técnica 160. Colombo: Embrapa Florestas, 2008.

CHAVES, Raquell de Castro *et al.* Reversal effect of Riparin IV in depression and anxiety caused by corticosterone chronic administration in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 180, p. 44-51, 2019.

CHEN, Lixing *et al.* Electroacupuncture improves synaptic plasticity by regulating the 5-HT1A receptor in hippocampus of rats with chronic unpredictable mild stress. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 5, p. 0300060520918419, 2020.

CHODAVADIA, Parth *et al.* Prevalence and economic burden of depression and anxiety symptoms among Singaporean adults: results from a 2022 web panel. **BMC psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 104, 2023.

CHU, Hong-Biao *et al.* Anxiolytic and anti-depressant effects of hydroalcoholic extract from *Erythrina variegata* and its possible mechanism of action. **African Health Sciences**, v. 19, n. 3, p. 2526-2536, 2019.

CHWIL, MIROŚŁAWA *et al.* Plant antidepressants in selected species from the family Fabaceae—a review. **Annales Horticulturae**, v. 27, n. 3, p. 57-68, 2017.

COLE, Eleanor J. *et al.* Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 8, p. 716-726, 2020.

COLLAZOS-PERDOMO, D. *et al.* Association between major depression and arterial hypertension in a Colombian population. **Hipertension y Riesgo Vascular**, v. 37, n. 4, p. 162-168, 2020.

CONSOLINI, Alicia E.; RAGONE, Maria I. Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events—a South American survey. **Current drug safety**, v. 5, n. 4, p. 333-341, 2010.

CORREIA, Jerónima; RAVASCO, Paula. Weight changes in Portuguese patients with depression: which factors are involved?. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 117, 2014.

COSTA, Jean Carlos da. **Estudo etnobotânico de plantas medicinais em comunidades rurais e urbanas do Seridó Paraibano, Nordeste do Brasil**. Orientador: Maria das Graças Veloso Marinho. 2013. 99f. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais), Programa de Pós-graduação em Ciências Florestais, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande – Campus de Patos – Paraíba Brasil, 2013. Disponível em: <https://dspace.sti.ufcg.edu.br/jspui/handle/riufcg/13965>

COSTA, Kauê Machado; SCHOENBAUM, Geoffrey. Dopamine. **Current Biology**, v. 32, n. 15, p. R817-R824, 2022.

CRAVEIRO, Ariadne Conceição Santos *et al.* Toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* em animais experimentais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 739-743, 2008.

CRYAN, John F.; MOMBÉREAU, Cedric; VASSOUT, Annick. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 571-625, 2005.

DALLA, Christina *et al.* Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 106, n. 3, p. 226-233, 2010.

DALY, Michael. Prevalence of depression among adolescents in the US from 2009 to 2019: analysis of trends by sex, race/ethnicity, and income. **Journal of Adolescent Health**, v. 70, n. 3, p. 496-499, 2022.

DANTAS, Daniella Isla Medeiros *et al.* Avaliação da toxicidade aguda e atividade ansiolítica do decocto de *Erythrina velutina* willd. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 13, p. 232-248, 2024.

DANTAS, M. C. *et al.* Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 1, p. 129-133, 2004.

DAVIS, Lori *et al.* Major depression and comorbid substance use disorders. **Current opinion in psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 14-18, 2008.

DEAKIN, J. F. W. The role of serotonin in depression and anxiety. **European Psychiatry**, v. 13, n. S2, p. 57s-63s, 1998.

DEAN, Jason; KESHAVAN, Matcheri. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian journal of psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.

DERUBEIS, Robert J.; STRUNK, Daniel R. (Ed.). **The Oxford handbook of mood disorders**. Oxford University Press, 2017.

DIAS, Katia Cilene Ferreira *et al.* Standardized extract of *Erythrina velutina* Willd. attenuates schizophrenia-Like behaviours and oxidative parameters in experimental animal models. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 71, n. 3, p. 379-389, 2019.

DOWLATI, Yekta *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

ELIAS, Mukeshimana; FABIEN, Rizinjirabake. Perception and Knowledge of Local Community on the Use of Indigenous Tree Species for Ecosystem Restoration in Gasabo District, Rwanda. **Rwanda Journal of Engineering, Science, Technology and Environment**, v. 6, n. 1, p. 1-19, 2024.

ESSAU, Cecilia A. *et al.* Gender differences in the developmental course of depression. **Journal of affective disorders**, v. 127, n. 1-3, p. 185-190, 2010.

ETCHECOPAR-ETCHART, Damien *et al.* Comorbid major depressive disorder in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 47, n. 2, p. 298-308, 2021.

FAHMY, Nouran M. *et al.* Alkaloids of genus *Erythrina*: An updated review. **Natural Product Research**, v. 34, n. 13, p. 1891-1912, 2020.

FAHMY, Nouran M. *et al.* Comprehensive review on flavonoids biological activities of *Erythrina* plant species. **Industrial Crops and Products**, v. 123, p. 500-538, 2018.

FAKRA, Eric; MAROTTE, Hubert. Rheumatoid arthritis and depression. **Joint bone spine**, v. 88, n. 5, p. 105200, 2021.

FANG, Xing *et al.* Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 2299-2315, 2021.

FARAVELLI, C. *et al.* Gender differences in depression and anxiety: the role of age. **Psychiatry research**, v. 210, n. 3, p. 1301-1303, 2013.

FAVA, Maurizio. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. **Biological psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 649-659, 2003.

FERRARI, Federica; VILLA, Roberto Federico. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. **Molecular neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 4847-4865, 2017.

FERREIRA JÚNIOR, Washington Soares; LADIO, Ana Haydée; ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino. Resilience and adaptation in the use of medicinal plants with suspected anti-inflammatory activity in the Brazilian Northeast. **Journal of ethnopharmacology**, v. 138, n. 1, p. 238-252, 2011.

FIGUEIRÊDO JÚNIOR, E. C. *et al.* Ethnobotanical knowledge of herbalists about medicinal plants from the semiarid region in northeastern Brazil. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 21, n. 6, 2022.

FOLKERS, K.; KONIUSZY, F. Erythrina alkaloids. VII. Isolation and characterization of the new alkaloids, erythraline and erythraine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 2, p. 436-441, 1940.

FOLKERS, K.; MAJOR, R. T. Isolation of Erythroidine, an Alkaloid of Curare Action, from Erythrina Americana Mill. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 8, p. 1580-1581, 1937.

FORLANI, Claudia *et al.* Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 370-380, 2014.

FRAUSIN, Gina *et al.* Seeds used in handicrafts manufactured by an Emberá-Katío indigenous population displaced by violence in Colombia. **Caldasia**, v. 30, n. 2, p. 315, 2008.

FRISBEE, Jefferson C. *et al.* An unpredictable chronic mild stress protocol for instigating depressive symptoms, behavioral changes and negative health outcomes in rodents. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 106, p. 53109, 2015.

FRITZSCHE, Kurt. Anxiety Disorders and Obsessive Compulsive Disorder. IN: FRITZSCHE, Kurt; MCDANIEL, Susan H.; WIRSCHING, Michael. **Psychosomatic medicine: an international guide for the primary care setting**. Springer, 2020.

GAMA, Dráuzio Correia *et al.* MADEIRAS UTILIZADAS PARA CONFECÇÃO DE COLMEIA LANGSTROTH NO SEMIÁRIDO BAIANO. **Agroforestalis News**, v. 1, n. 2, p. 1-7, 2016.

GARCÍA-MATEOS, Rosario; SOTO-HERNÁNDEZ, Marcos; VIBRANS, Heike. Erythrina Americana Miller ("Colorín"; Fabaceae), a versatile resource from Mexico: A Review. **Economic botany**, v. 55, p. 391-400, 2001.

GESCHWIND, Daniel H.; FLINT, Jonathan. Genetics and genomics of psychiatric disease. **Science**, v. 349, n. 6255, p. 1489-1494, 2015.

GOLD, Stefan M. *et al.* Comorbid depression in medical diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 69, 2020.



GOMES, Aureliana Santos *et al.* Fabaceae Lindl. in a conservation unit in the semi-arid region of Paraíba, Brazil. **Phytotaxa**, v. 555, n. 1, p. 17-41, 2022.

GOODWIN, Renee D. *et al.* Trends in anxiety among adults in the United States, 2008–2018: Rapid increases among young adults. **Journal of psychiatric research**, v. 130, p. 441-446, 2020.

GOUIRAND, Angela M.; MATUSZEWICH, Leslie. The effects of chronic unpredictable stress on male rats in the water maze. **Physiology & behavior**, v. 86, n. 1-2, p. 21-31, 2005.

GOULD, Todd D.; DAO, David. T.; KOVACSICS, Colleen E. The Open Field Test. In: GOULD, T. (ed.) **Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice**. Neuromethods, v. 42. Humana Press, 2009.

GRESHOFF, M. Mittheilungen aus dem chemisch-pharmakologischen Laboratorium des Botanischen Gartens zu Buitenzorg (Java). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 23, n. 2, p. 3537-3550, 1890.

GROVES, J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?. **Molecular psychiatry**, v. 12, n. 12, p. 1079-1088, 2007.

GUEDES-OLIVEIRA, Ramon *et al.* Erythrina L. (Phaseoleae, Papilionoideae, Leguminosae) of Brazil: an updated nomenclatural treatment with notes on etymology and vernacular names. **PhytoKeys**, v. 232, p. 1, 2023.

GUPTA, Brij Mohan *et al.* Efficacy and safety of escitalopram versus desvenlafaxine in the treatment of major depression: a preliminary 1-year prospective randomized open label comparative trial. **Perspectives in Clinical Research**, v. 7, n. 1, p. 45-50, 2016.

HAMMAR, Åsa; RONOLD, Eivind Haga; REKKEDAL, Guro Årdal. Cognitive impairment and neurocognitive profiles in major depression—a clinical perspective. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 764374, 2022.

HAN, Kyu-Man; HAM, Byung-Joo. How inflammation affects the brain in depression: a review of functional and structural MRI studies. **Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)**, v. 17, n. 4, p. 503, 2021.

HARSHA, V. H. *et al.* Ethnomedicobotany of Uttara Kannada District in Karnataka, India—plants in treatment of skin diseases. **Journal of ethnopharmacology**, v. 84, n. 1, p. 37-40, 2003.

HERRMAN, Helen *et al.* Reducing the global burden of depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. **The Lancet**, v. 393, n. 10189, p. e42-e43, 2019.

HITZIGER, Martin *et al.* Maya phytomedicine in Guatemala—Can cooperative research change ethnopharmacological paradigms?. **Journal of ethnopharmacology**, v. 186, p. 61-72, 2016.

HOLT, Richard IG; GROOT, Mary; GOLDEN, Sherita Hill. Diabetes and depression. **Current diabetes reports**, v. 14, p. 1-9, 2014.

HOLTZHEIMER III, Paul E.; NEMEROFF, Charles B. Advances in the treatment of depression. **NeuroRx**, v. 3, n. 1, p. 42-56, 2006.

HORNE, Sarah J.; TOPP, Tzipora E.; QUIGLEY, Leanne. Depression and the willingness to expend cognitive and physical effort for rewards: A systematic review. **Clinical psychology review**, v. 88, p. 102065, 2021.

HUSAIN, Muhammad Ishrat *et al.* Serotonergic psychedelics for depression: What do we know about neurobiological mechanisms of action?. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1076459, 2023.

HU, Ting *et al.* Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 311, p. 114511, 2022.

ISHAK, Waguih William *et al.* Pain and depression: a systematic review. **Harvard review of psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 352-363, 2018.

ISHIZUKA, Yuta *et al.* Involvement of vasopressin V1b receptor in anti-anxiety action of SSRI and SNRI in mice. **Neuroscience research**, v. 66, n. 3, p. 233-237, 2010.

ISHOLA, Ismail O. *et al.* Kolaviron ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety and depression: Involvement of the HPA axis, antioxidant defense system, cholinergic, and BDNF signaling. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, v. 37, n. 3, p. 277-287, 2022.

ISINGRINI, Elsa *et al.* Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. **PloS one**, v. 5, n. 4, p. e10404, 2010.

IVERSEN, Susan D.; IVERSEN, Leslie L. Dopamine: 50 years in perspective. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 188-193, 2007.

JANTARATNOTAI, Nattinee *et al.* The interface of depression and obesity. **Obesity research & clinical practice**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2017.

JAVAID, Syed Fahad *et al.* Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. **Middle East Current Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 44, 2023.

JIANG, Yao *et al.* Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1203, 2022.

JONNAKUTY, Catherine; GRAGNOLI, Claudia. What do we know about serotonin?. **Journal of cellular physiology**, v. 217, n. 2, p. 301-306, 2008.

KAISER, Tim *et al.* Unraveling the comorbidity of depression and anxiety in a large inpatient sample: Network analysis to examine bridge symptoms. **Depression and anxiety**, v. 38, n. 3, p. 307-317, 2021.

KALIN, Ned H. The critical relationship between anxiety and depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 365-367, 2020.

KALUEFF, Allan V.; LAPORTE, Justin L.; BERGNER, Carisa L. (Ed.). **Neurobiology of grooming behavior**. Cambridge University Press, 2010.

KANG, Minjeong *et al.* The relationship of lifestyle risk factors and depression in Korean adults: a moderating effect of overall nutritional adequacy. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2626, 2021.

KANDEMİR, Ümmühan. Etiopathogenesis of depression and experimental depression models used in preclinical studies. **European Journal of Life Sciences**, v. 2, n. 2, p. 78-90, 2023.

KARABIN, Tomasz; BIALA, Grazyna; KRUK-SLOMKA, Marta. The monoamine theory of depression as a target to effective pharmacotherapy. **Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences**, v. 36, n. 2, p. 108-113, 2023.

KARADEMİR, Başaran. The assessment of effectiveness of a novel antidepressant, Agomelatine on anxiety and depression induced by fluoride intoxication by means of Open-Field and Hot-Plate tests in mouse model (BalB-C). **Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, v. 70, n. 2, p. 123-130, 2023.

KAUSHAL, Aparna *et al.* Ethnomedicinal, phytochemical, therapeutic and pharmacological review of the genus Erythrina. **Int. J. Bot. Stud**, v. 5, n. 6, p. 642-648, 2020.

KENNEDY, Sidney H. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016.

KENWOOD, Margaux M.; KALIN, Ned H.; BARBAS, Helen. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 260-275, 2022.

KESSLER, Ronald C.; BROMET, Evelyn J. The epidemiology of depression across cultures. **Annual review of public health**, v. 34, p. 119-138, 2013.

KESSLER, Ronald C. *et al.* Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 24, n. 3, p. 210-226, 2015.

KESSLER, Ronald C. *et al.* Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of general psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 617-627, 2005.

KHAN, Ahmad Raza *et al.* Stress-induced morphological, cellular and molecular changes in the brain—lessons learned from the chronic mild stress model of depression. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 1026, 2020.

KIM, Seung-Joon. The chronic and unpredictable stress suppressed kisspeptin expression during ovarian cycle in mice. **Journal of Animal Reproduction and Biotechnology**, v. 34, n. 1, p. 40-49, 2019.

KHANDURI, Vinod Prasad. Birds visiting flowers of *Erythrina suberosa*: their abundance, frequency of visits and role as pollinators in a sub-tropical montane forest of Garhwal Himalaya. **Polish Journal of Ecology**, v. 70, n. 2-3, p. 117-127, 2023.

KÖHLER, Cristiano A. *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 373-387, 2017.

KÖHLING, Johanna *et al.* Quality and severity of depression in borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Psychology Review**, v. 37, p. 13-25, 2015.

KRIESCHE, Dominik *et al.* Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 273, n. 5, p. 1105-1128, 2023.

KRUKOFF, B. A. The american species of *Erythrina*. **Brittonia**, v. 3, n. 2, p. 205-337, 1938.

KUEHNER, Christine. Why is depression more common among women than among men?. **The lancet psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 146-158, 2017.

KUMAR, A. *et al.* *Erythrina variegata* Linn: A review on morphology, phytochemistry, and pharmacological aspects. **Pharmacognosy reviews**, v. 4, n. 8, p. 147, 2010.

KUMAR, B.; KUHAD, A.; CHOPRA, K. Neuropsychopharmacological effect of sesamol in unpredictable chronic mild stress model of depression: Behavioral and biochemical evidences. **Psychopharmacology**, v. 214, n. 4, p. 819–828, 2011.

KUNUGI, Hiroshi. Depression and lifestyle: focusing on nutrition, exercise, and their possible relevance to molecular mechanisms. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 77, n. 8, p. 420-433, 2023.

LAPA, Jorge DS *et al.* Adverse effects of deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a scoping review. **Neurosurgery**, v. 95, n. 3, p. 509-516, 2024.

LATAS, Milan; MILOVANOVIC, Srdjan. Personality disorders and anxiety disorders: what is the relationship?. **Current opinion in psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 57-61, 2014.

LEE, Ming Tatt *et al.* Neurobiology of depression: chronic stress alters the glutamatergic system in the brain—focusing on AMPA receptor. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1005, 2022.

LEICHSENRING, Falk; STEINERT, Christiane; HOYER, Jürgen. Psychotherapy versus pharmacotherapy of depression: What's the evidence?. **Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie**, v. 62, n. 2, p. 190-195, 2016.

LEONARD, Brian E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?. **Acta neuropsychiatrica**, v. 30, n. 1, p. 1-16, 2018.

LIGNEUL, Romain; MAINEN, Zachary F. Serotonin. **Current Biology**, v. 33, n. 23, p. R1216-R1221, 2023.

LIMA, Vanessa Cristina *et al.* Gastroprotective and antielastase effects of protein inhibitors from *Erythrina velutina* seeds in an experimental ulcer model. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 95, n. 2, p. 243-250, 2017.

LIM, Grace Y. *et al.* Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 2861, 2018.

LIN, Jianwen *et al.* Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, v. 15, p. 1124112, 2023.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, 132 v. 92, n. 2, p. 180–185, 1987.

LITTLE, Alison. Treatment-resistant depression. **American family physician**, v. 80, n. 2, p. 167-172, 2009.

LIU, En-Yu *et al.* Antidepressive mechanisms of rhynchophylline in mice with chronic unpredictable stress-induced depression. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 309, p. 116302, 2023.

LIU, Yi; ZHAO, Jingping; GUO, Wenbin. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 2201, 2018.

LUCENA, Sheyla V. *et al.* The Kunitz chymotrypsin inhibitor from *Erythrina velutina* seeds displays activity against HeLa cells through arrest in cell cycle. **3 Biotech**, v. 12, n. 1, p. 19, 2022.

LUCKI, Irwin; O LEARY, Olivia F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. **Journal of Clinical Psychiatry**, p. 11-24, 2004.

LYKETSOS, Constantine G.; LEE, Hochang B. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease: a practical update for the clinician. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 17, n. 1-2, p. 55-64, 2004.

MACEDO, Julimery Gonçalves Ferreira *et al.* Analysis of the variability of therapeutic indications of medicinal species in the Northeast of Brazil: Comparative study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, n. 1, p. 6769193, 2018.

MACHADO, Richele JA *et al.* Characterization and pharmacological properties of a novel multifunctional Kunitz inhibitor from *Erythrina velutina* seeds. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63571, 2013.

MAES, Michael *et al.* Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. **BMC medicine**, v. 10, n. 1, p. 66, 2012.

MAGALHÃES, P. S. Nota sobre o mulungú. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 6, n. 8, p. 357-365, 1882.

MAGNEZI, Racheli *et al.* Patient activation, depression and quality of life. **Patient education and counseling**, v. 94, n. 3, p. 432-437, 2014.

MAGRINELLI, Ariadne Belavenutti; KONKIEWITZ, Elisabete Castelon. Ansiedade: Bases neurobiológicas. In: KONKIEWITZ, Elisabete Castelon (org.). **Tópicos de neurociência clínica**. Dourados, MS: Editora da UFGD, 2010. p. 21-32.

MAIA, Anne Carolinne de Paiva. **Estudo etnobotânico sobre plantas medicinais com agentes comunitários de saúde e especialistas locais na zona da mata paraibana, nordeste do Brasil**. Orientador: Reinaldo Farias Paiva de Lucena. 2019. 48 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/20000>. Acesso em: 3 jul. 2025.

MAJINDA, Runner RT; WANJALA, Cornelius CW; JUMA, Benard F. Bioactive non-alkaloidal constituents from the genus *Erythrina*. **Studies in natural products chemistry**, v. 32, p. 821-853, 2005.

MALDONADO, Rafael; CABAÑERO, David; MARTÍN-GARCÍA, Elena. The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 229-239, 2020.

MAHMUD, Sultan *et al.* The global prevalence of depression, anxiety, stress, and insomnia among general population during COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Trends in Psychology**, v. 31, n. 1, p. 143-170, 2023.

MARCHIORO, Murilo *et al.* Anti-nociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. **Fitoterapia**, v. 76, n. 7-8, p. 637-642, 2005.

MARKOV, Dmitrii D.; NOVOSADOVA, Ekaterina V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. **Biology**, v. 11, n. 11, p. 1621, 2022.

MARKOWITZ, John C.; MILROD, Barbara L. What to do when a psychotherapy fails. **The Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 186-190, 2015.

MARTINS, Jeanette; BRIJESH, S. Anti-depressant activity of *Erythrina variegata* bark extract and regulation of monoamine oxidase activities in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 248, p. 112280, 2020.

MARTINS, Milena Ventrichi. **Filogenia do gênero *Erythrina* L. (Leguminosae, Papilionoideae, Phaseoleae) e revisão taxonômica das espécies ocorrentes no Brasil**. Orientador: Ana Maria Goulart de Azevedo Tozzi. 2014. 185 p. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014. DOI

<https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2014.934848>. Disponível em:  
<https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/934848>. Acesso em: 3 jul. 2025.

MATUSZEWICH, Leslie *et al.* Neurochemical and behavioral effects of chronic unpredictable stress. **Behavioural pharmacology**, v. 25, n. 5 and 6, p. 557-566, 2014.

MAZURKA, R.; WYNNE-EDWARDS, K. E.; HARKNESS, K. L. Stressful life events prior to depression onset and the cortisol response to stress in youth with first onset versus recurrent depression. **Journal of abnormal child psychology**, v. 44, p. 1173-1184, 2016.

MBANKOU, Sorelle Ngassam *et al.* Aqueous and Ethanol Extracts of *Acacia sieberiana* (Fabaceae) Stem Bark Reverse the Pain–Depression Dyad in Mice Through Modulation of Catecholamines, Proinflammatory Cytokines, and Oxidative Stress. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2025, n. 1, p. 1244498, 2025.

MCHUGH, R. Kathryn. Treatment of co-occurring anxiety disorders and substance use disorders. **Harvard review of psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 99-111, 2015.

MEDINA, Camilo L. *et al.* *Erythrina speciosa* (Leguminosae-Papilionoideae) under soil water saturation: morphophysiological and growth responses. **Annals of Botany**, v. 104, n. 4, p. 671-680, 2009.

MEHTA, Vineet; PARASHAR, Arun; UDAYABANU, Malairaman. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress. **Physiology & behavior**, v. 171, p. 69-78, 2017.

MELO, Ingrid Christie Alexandrino Ribeiro de. **Contribuição ao Conhecimento de *Erythrina velutina* Willd. (Fabaceae-Faboideae): Uma abordagem Farmacobotânica, Química e Farmacológica**. 2011. 99 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.

MENKE, Andreas. The HPA axis as target for depression. **Current Neuropharmacology**, v. 22, n. 5, p. 904-915, 2024.

MOHAMMAD-ZADEH, L. F.; MOSES, L.; GWALTNEY-BRANT, S. M. Serotonin: a review. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 31, n. 3, p. 187-199, 2008.

MONCRIEFF, Joanna *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular psychiatry**, v. 28, n. 8, p. 3243-3256, 2023.

MONTEIRO, Susana *et al.* An efficient chronic unpredictable stress protocol to induce stress-related responses in C57BL/6 mice. **Frontiers in psychiatry**, v. 6, p. 6, 2015.

MURPHY, Kenneth; WEAVER, Casey. **Janeway's immunobiology**. Garland science, 2016.

MUSCAT, R.; WILLNER, P. Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: A methodological analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 16, n. 4, p. 507–517, 1992.

NAUTIYAL, Katherine M.; HEN, René. Serotonin receptors in depression: from A to B. **F1000Research**, v. 6, p. 123, 2017.

NIERENBERG, Andrew A. *et al.* A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. **Journal of occupational and environmental medicine**, v. 50, n. 4, p. 428-436, 2008.

NOLLET, Mathieu. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. **Current protocols**, v. 1, n. 8, p. e208, 2021.

NORMAN, Trevor R.; OLVER, James S. Desvenlafaxine in the treatment of major depression: an updated overview. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 22, n. 9, p. 1087-1097, 2021.

OBAKIRO, Samuel Baker *et al.* Traditional medicinal Uses, phytoconstituents, bioactivities, and toxicities of *Erythrina abyssinica* Lam. ex DC.(fabaceae): a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, n. 1, p. 5513484, 2021.

OKATY, Benjamin W.; COMMONS, Kathryn G.; DYMECKI, Susan M. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 7, p. 397-424, 2019.

OLFSON, Mark; BLANCO, Carlos; MARCUS, Steven C. Treatment of adult depression in the United States. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 10, p. 1482-1491, 2016.

OLIVEIRA, Gisele Lopes *et al.* Plantas medicinais utilizadas nas práticas integrativas e complementares de saúde no Espaço Crescer, Alcobaça, Bahia. **REVISE-Revista Integrativa em Inovações Tecnológicas nas Ciências da Saúde**, v. 5, n. fluxocontinuo, p. 195-218, 2020.

OLIVEIRA, Gisele Lopes *et al.* Plantas medicinais para o tratamento de depressão e ansiedade em Teixeira de Freitas, Bahia, Brasil. **Revista Mosaicum**, n. 35, 2022.

OMWENGA, E. O. *et al.* Ethnobotanical survey of traditionally used medicinal plants for infections of skin, gastrointestinal tract, urinary tract and the oral cavity in Borabu sub-county, Nyamira county, Kenya. **Journal of ethnopharmacology**, v. 176, p. 508-514, 2015.

ORDOÑEZ, Lesdy Johamy; FERRUFINO-ACOSTA, Lilian. Nota Científica: Especies vegetales usadas para la bisutería en Honduras. **Etnobiología**, v. 18, n. 1, p. 59-64, 2020.

OTTE, Christian *et al.* Major depressive disorder. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

OWNBY, Raymond L. *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 530-538, 2006.

OZAWA, Masaaki; KISHIDA, Akio; OHSAKI, Ayumi. Erythrinan alkaloids from seeds of *Erythrina velutina*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, n. 5, p. 564-567, 2011.



OZAWA, Masaaki *et al.* TRAIL-enhancing activity of Erythrinan alkaloids from *Erythrina velutina*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 1, p. 234-236, 2009.

PALAZIDOU, Eleni. The neurobiology of depression. **British medical bulletin**, v. 101, n. 1, p. 127-145, 2012.

PALUMBO, Carla Fernanda Gomes; GARDIN, Nilo E.; NAKAMURA, U. M. *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth e *Erythrina velutina* Willd: aspectos farmacológicos e perspectiva antropológica de plantas brasileiras. **Arte Med Ampl**, v. 36, n. 4, p. 152-61, 2016.

PASSOS, Amilton Gustavo da Silva *et al.* The positive inotropic effect of the ethyl acetate fraction from *Erythrina velutina* leaves on the mammalian myocardium: the role of adrenergic receptors. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 6, p. 928-936, 2013.

PATRIOTA, Leydianne Leite de Siqueira *et al.* *Moringa oleifera* Lam. seed lectin (WSMoL) reduces chronic stress-induced anxiety and depression in mice by lessening inflammation and balancing brain chemicals. **Behavioural Brain Research**, v. 477, p. 115318, 2025.

PATRIQUIN, Michelle A.; MATHEW, Sanjay J. The neurobiological mechanisms of generalized anxiety disorder and chronic stress. **Chronic Stress**, v. 1, p. 2470547017703993, 2017.

PATRO, Ganesh; BHATTAMISRA, Subrat Kumar; MOHANTY, Bijay Kumar. Effects of *Mimosa pudica* L. leaves extract on anxiety, depression and memory. **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 6, n. 6, p. 696, 2016.

PATTI, Felicia *et al.* *Erythrina suberosa*: ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. **Medicines**, v. 6, n. 4, p. 105, 2019.

PAYKEL, Eugene S. Depression: major problem for public health. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 15, n. 1, p. 4-10, 2006.

PELLOW, Sharon *et al.* Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of neuroscience methods**, v. 14, n. 3, p. 149-167, 1985.

PENNINX, Brenda W. J. H. *et al.* Anxiety disorders. **The Lancet**, v. 397, n. 10277, pp. 914-927, 2021.

PEREZ-CABALLERO, Laura *et al.* Monoaminergic system and depression. **Cell and tissue research**, v. 377, p. 107-113, 2019.

PERNA, R. Comorbidity and diagnosing developmental disorders. **J Pediatr Neonatal Care**, v. 4, n. 1, p. 00126, 2016.

PHUKHATMUEN, Piyaporn *et al.* Antidiabetic and antimicrobial flavonoids from the twigs and roots of *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr. **Heliyon**, v. 7, n. 4, 2021.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie**, v. 229, n. 2, p. 327–36, 1 out. 1977.

PRUESSNER, Marita *et al.* Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. **Biopsychosocial Science and Medicine**, v. 65, n. 1, p. 92-99, 2003.

RAHMAN, M. A. *et al.* Investigation of shade tree species used in tea garden in Bangladesh. **SAARC Journal of Agriculture**, v. 18, n. 1, p. 219-237, 2020.

RANA, T. *et al.* Unfolding the role of BDNF as a biomarker for treatment of depression. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 71, n. 10, p. 2008-2021, 2021.

RAPAPORT, Mark Hyman *et al.* Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 11, p. 2505-2513, 2006.

RASMUSSEN, Keith G. Some considerations in choosing electroconvulsive therapy versus transcranial magnetic stimulation for depression. **The Journal of ECT**, v. 27, n. 1, p. 51-54, 2011.

RAUPP, I. M. *et al.* Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, n. 2, p. 295-299, 2008.

READ, John; WILLIAMS, James. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects. **Current drug safety**, v. 13, n. 3, p. 176-186, 2018.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659–661, 2008.

REIMANN, E. *et al.* Synthesis pathways to *Erythrina* alkaloids and *Erythrina* type compounds. In: HERZ, W.; FALK, H.; KIRBY, G. W. **Progress in the chemistry of organic natural products**, vol. 88, p. 1-62, 2007.

REIS-SILVA, Thiago M. *et al.* Stress resilience evidenced by grooming behaviour and dopamine levels in male mice selected for high and low immobility using the tail suspension test. **European Journal of Neuroscience**, v. 50, n. 6, p. 2942-2954, 2019.

REMES, O. *et al.* A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. **Brain and behavior**, v. 6, n. 7, p. e00497, 2016.

REMES, Olivia; MENDES, João Francisco; TEMPLETON, Peter. Biological, psychological, and social determinants of depression: a review of recent literature. **Brain sciences**, v. 11, n. 12, p. 1633, 2021.

RIBEIRO, M. D. *et al.* Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, p. 263-270, 2006.

RISDIANA, Nurvita; AULAWI, Khudazi; SHOLIKHAH, Eti Nurwening. Preclinical studies of anxiolytic and anti-depressant-like activities of *Erythrina* sp. plant extract: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 13, n. 4, p. 1045-1058, 2025.

RODRIGUES, F. T. S. *et al.* Effects of standard ethanolic extract from *Erythrina velutina* in acute cerebral ischemia in mice. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 96, p. 1230-1239, 2017.

ROSEN, V.; ORTIZ, N. F.; NEMEROFF, C. B. Double trouble: treatment considerations for patients with comorbid PTSD and depression. **Current Treatment Options in Psychiatry**, v. 7, p. 258-274, 2020.

RUSSO, R. O. *Erythrina* (Leguminosae: Papilionoideae) a versatile genus for agroforestry systems in the tropics. **Journal of Sustainable Agriculture**, v. 1, n. 2, p. 89-109, 1991.

SACHS, BENJAMIN D. The development of grooming and its expression in adult animals. **Ann NY Acad Sci**, v. 525, n. 1, p. 1-17, 1988.

ŞAHİN, Zafer *et al.* Comparison of Effects of Three Distinct Stress Models on Anxiety and/or Depression-Related Behaviors in Female Rats. **Sakarya Tıp Dergisi**, v. 9, n. 1, p. 131-140, 2019.

SĂLCUDEAN, A. *et al.* Neuroinflammation—A Crucial Factor in the Pathophysiology of Depression—A Comprehensive Review. **Biomolecules**, v. 15, n. 4, p. 502, 2025.

SANDMEIR, Anna *et al.* Depression severity is related to less gross body movement: a motion energy analysis. **Psychopathology**, v. 54, n. 2, p. 106-112, 2021.

SANTOS, Laércio Wanderley *et al.* *Erythrina velutina* Willd: Fabaceae: Árvore de múltiplos usos no nordeste brasileiro. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 10, 2013.

SANTOS, Wanderson Praxedes *et al.* In vitro and ex vivo anticholinesterase activities of *Erythrina velutina* leaf extracts. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 7, p. 919-924, 2012.

SANTANA, M. M. *et al.* Impaired adrenal medullary function in a mouse model of depression induced by unpredictable chronic stress. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 1753-1766, 2015.

SARRIS, J.; MCINTYRE, E.; CAMFIELD, D. A. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 1: a review of preclinical studies. **CNS drugs**, v. 27, p. 207-219, 2013.

SARTORIUS, N. Depression and diabetes. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 47-52, 2018.

SAVALIYA, Mallika; GEORRGE, John J. The monoaminergic system in humans. **Recent Trends in Science and Technology-2020**, p. 190-203, 2020.

SAVITZ, Jonathan; LUCKI, Irwin; DREVETS, Wayne C. 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. **Progress in neurobiology**, v. 88, n. 1, p. 17-31, 2009.

SCHEGGI, Simona; MONTIS, Maria Graziella; GAMBARANA, Carla. Making sense of rodent models of anhedonia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 11, p. 1049-1065, 2018.

SCHERMA, Maria *et al.* Gene knockout animal models of depression, anxiety and obsessive compulsive disorders. **Psychiatric genetics**, v. 29, n. 5, p. 191-199, 2019.

SCHLEIER, R.; QUIRINO, C. S.; RAHME, S. Erythrina mulungu—descrição botânica e indicações clínicas a partir da antroposofia. **Arte Médica Ampliada**, v. 36, n. 4, p. 162-167, 2016.

SCHULTZ, Fabien *et al.* Ethnobotanical study of selected medicinal plants traditionally used in the rural Greater Mpigi region of Uganda. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 256, p. 112742, 2020.

SEIBENHENER, Michael L.; WOOTEN, Michael C. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 96, p. 52434, 2015.

SHOHAMY, Daphna. Learning and motivation in the human striatum. **Current opinion in neurobiology**, v. 21, n. 3, p. 408-414, 2011.

SHOREY, Shefaly; NG, Esperanza Debby; WONG, Celine HJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Psychology**, v. 61, n. 2, p. 287-305, 2022.

SILVA, Aline H. *et al.* Pharmacognostical analysis and protective effect of standardized extract and rizonic acid from Erythrina velutina against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in Sh-Sy5Y cells. **Pharmacognosy magazine**, v. 12, n. 48, p. 307, 2016.

SILVA, E. L. P. *et al.* Evaluation of the production profile of phytotherapies for the treatment of anxiety and depression by the brazilian pharmaceutical industries. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020.

SILVA, Jéssica Domingos *et al.* In vitro–in vivo correlation for desvenlafaxine succinate monohydrate extended release tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 5, p. 195, 2020.

SILVA, Márcia Calheiros Chaves *et al.* Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: a future target for treatment of depression?. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 386, n. 8, p. 685-695, 2013.

SILVA, Márcia M. B. *et al.* Anatomy of leaf and stem of Erythrina velutina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 200-206, 2013.

SILVA, Mariana Cavalcanti Gomes da; RAMOS, Marcelo Alves; ALVES, Angelo Giuseppe Chaves. The use of firewood for home consumption and the fabrication of hand-crafted ceramics in a semi-arid region of Northeast Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 33, n. 2, p. 331-339, 2019.

SILVERMAN, Wendy K.; VAN SCHALKWYK, Gerrit I. What is anxiety?. In: **Pediatric anxiety disorders**. Academic Press, 2019. p. 7-16.

SIMOKOMAKI, Kimie *et al.* Behavioral Effects of Extracts and Compounds Isolated from *Erythrina Velutina* (Mulungu) in Rats. **Journal of Ethology & Animal Science (JEASc)**, 2023.

SINGH, Natesh *et al.* Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. **Frontiers in Drug Discovery**, v. 3, p. 1201419, 2023.

SLATTERY, David A.; CRYAN, John F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. **Nature protocols**, v. 7, n. 6, p. 1009-1014, 2012.

SMOLINSKY, Amanda N. *et al.* Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety, and depression. In: **Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests**. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. p. 21-36.

SON, Ninh T.; ELSHAMY, Abdelsamed I. Flavonoids and other non-alkaloidal constituents of genus *Erythrina*: phytochemical review. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 24, n. 1, p. 20-58, 2021.

SOTO-HERNÁNDEZ, Marcos R. *et al.* *Erythrina*, a Potential Source of Chemicals from the Neotropics. In: RASOOLI, Iraj (ed.). **Bioactive Compounds in Phytomedicine**. Internet: InTech, 2012. cap. 9, p. 163-184.

SOUSA, Caren Nádia Soares. **Envolvimento de vias oxidativas, inflamatórias e neurotróficas no efeito antidepressivo do carvedilol em modelo de depressão induzido por estresse crônico imprevisível**. Orientador: Silvânia Maria Mendes Vasconcelos. 2019. 153 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/45320>. Acesso em: 3 jul. 2025.

SOUSA, Caren Nádia Soares *et al.* Involvement of oxidative pathways and BDNF in the antidepressant effect of carvedilol in a depression model induced by chronic unpredictable stress. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 1, p. 297-311, 2022.

SOUSA, Caren Nádia Soares *et al.* Neuroprotective evidence of alpha-lipoic acid and desvenlafaxine on memory deficit in a neuroendocrine model of depression. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 391, n. 8, p. 803-817, 2018.

SOUZA, D. G. F. *et al.* Revisitando as Plantas Medicinais na Primeira Edição da Farmacopeia Brasileira. In: SILVA, L. M. **Plantas Medicinais: Sabedoria Tradicional e Ciência Moderna**. Guarujá: Científica Digital, 2024.

- SOUZA, Juliana L. *et al.* Biotechnological potential of medicinal plant *Erythrina velutina* Willd: A systematic review. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 45, p. 102488, 2022.
- SOUZA, Juliana L. *et al.* Seed viability and RNA extraction methods of *Erythrina velutina* under drought stress. **Journal of Agricultural Science**, v. 12, n. 12, 2020.
- SPRUIJT, B. M.; VAN HOOFF, J. A.; GISPEN, W. H. Ethology and neurobiology of grooming behavior. **Physiological reviews**, v. 72, n. 3, p. 825-852, 1992.
- STEWART, Victoria; JUDD, Christine; WHEELER, Amanda J. Practitioners' experiences of deteriorating personal hygiene standards in people living with depression in Australia: A qualitative study. **Health & social care in the community**, v. 30, n. 4, p. 1589-1598, 2022.
- STRUIJS, Sascha Y. *et al.* Psychological risk factors and the course of depression and anxiety disorders: A review of 15 years NESDA research. **Journal of Affective Disorders**, v. 295, p. 1347-1359, 2021.
- STUBBS, Brendon *et al.* Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Age and ageing**, v. 45, n. 2, p. 228-235, 2016.
- STURMAN, Oliver; GERMAIN, Pierre-Luc; BOHACEK, Johannes. Exploratory rearing: a context-and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, v. 21, n. 5, p. 443-452, 2018.
- STURM, M. *et al.* Effect of chronic corticosterone application on depression-like behavior in C57BL/6N and C57BL/6J mice. **Genes, Brain and Behavior**, v. 14, n. 3, p. 292-300, 2015.
- SUSILAWATI, Elis *et al.* Pharmacology activity, toxicity, and clinical trials of *Erythrina* genus plants (Fabaceae): an evidence-based review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1281150, 2023.
- SWETHA, Valaboju *et al.* The Role of Natural Extracts in Depression: Modulating Neurotransmitters for Antidepressant Effects. **INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH**, v. 9, n. 01, p. 1-15, 2024.
- SZCZEPANSKI, Sara M.; KNIGHT, Robert T. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. **Neuron**, v. 83, n. 5, p. 1002-1018, 2014.
- TANAKA, Hitoshi *et al.* Antibacterial constituents from the roots of *Erythrina herbacea* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Planta medica**, v. 76, n. 09, p. 916-919, 2010.
- TEIXEIRA, Margareth G.; MORAES, Marcílio M. de; CAMARA, Claudio AG da. Chemical profiles of essential oils and fatty acids from *Erythrina velutina*. **Química Nova**, v. 42, n. 1, p. 65-70, 2019.

TEIXEIRA-SILVA, Flavia *et al.* Benzodiazepine-like effects of the alcohol extract from *Erythrina velutina* leaves: Memory, anxiety, and epilepsy. **Pharmaceutical Biology**, v. 46, n. 5, p. 321-328, 2008.

TERLIZZI, Emily P.; ZABLOTSKY, Benjamin. Symptoms of anxiety and depression among adults: United States, 2019 and 2022. **National health statistics reports**, n. 213, p. CS353885, 2024.

THAIPISUTTIKUL, Papan *et al.* Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. **Neuropsychiatric disease and treatment**, p. 2097-2103, 2014.

TIANZHU, Zhang; SHIHAI, Yang; JUAN, Du. Antidepressant-like effects of cordycepin in a mice model of chronic unpredictable mild stress. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, n. 1, p. 438506, 2014.

TNG, D. Y. P. *et al.* Plant uses in a traditional fisherman community in northeastern Brazil. **bioRxiv**, p. 620542, 2019.

TODOROKI, Kazuyuki *et al.* Two *Erythrina* alkaloids and three diarylpropanoids from *Erythrina velutina*. **Tetrahedron**, v. 96, p. 132383, 2021.

TOURIAN, Karen A.; JIANG, Qin; NINAN, Philip T. Analysis of the effect of desvenlafaxine on anxiety symptoms associated with major depressive disorder: pooled data from 9 short-term, double-blind, placebo-controlled trials. **CNS spectrums**, v. 15, n. 3, p. 187-193, 2010.

TZENIOS, Nikolaos *et al.* The Complex Relationship Between Obesity and Depression. **Special Journal of the Medical Academy and other Life Sciences.**, v. 1, n. 3, 2023.

VALENTIN, Bashige Chiribagula *et al.* Ethnomedical Knowledge of Plants Used in Nonconventional Medicine for Wound Healing in Lubumbashi, Haut-Katanga Province, DR Congo. **The Scientific World Journal**, v. 2024, n. 1, p. 4049263, 2024.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al.* Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 110, n. 2, p. 271-274, 2007.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al.* Antinociceptive activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 7, p. 946-949, 2003.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al.* Behavioral study with *Erythrina velutina* fractions. **Asian Pac J Trop Med**, 2009.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al.* Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 389-393, 2004.

VIEIRA, Charliene Freire Xavier. **Efeitos comportamentais, metabólicos e circuitos neuronais do agonista de GLP-1 liraglutida, no modelo de depressão induzida por**

**estresse crônico imprevisível.** Orientador: Silvânia Maria Mendes Vasconcelos. 2020. 120 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/64996>. Acesso em: 3 jul. 2025.

VIEIRA, V. M. S. F. **Etnobotânica de plantas medicinais comercializadas em mercados públicos do nordeste brasileiro.** 2012. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/4282>. Acesso em: 21 abr. 2025.

WANG, Jiancheng *et al.* The antidepressant-like effect of flavonoids from *Trigonella foenum-graecum* seeds in chronic restraint stress mice via modulation of monoamine regulatory pathways. **Molecules**, v. 24, n. 6, p. 1105, 2019.

WANKHAR, Wankupar *et al.* Effect of 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist and antagonist on chronic unpredictable stress (CUS)-Mediated anxiety and depression in adolescent Wistar albino rat: Implicating serotonin and mitochondrial ETC-I function in serotonergic neurotransmission. **Behavioural Brain Research**, v. 393, p. 112780, 2020.

WEISS, Jay M. *et al.* Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: Relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. **Brain Research Reviews**, v. 3, n. 2, p. 167-205, 1981.

WHITAKER, Robert C. *et al.* The interaction of adverse childhood experiences and gender as risk factors for depression and anxiety disorders in US adults: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 21, p. 1-12, 2021.

WILLNER, P. The chronic mild stress procedure as an animal model of depression: valid, reasonably reliable, and useful. **Psychopharmacology**, v. 134, n. 4, p. 371-377, 1997.

WILMER, M. Taylor; ANDERSON, Kelley; REYNOLDS, Monique. Correlates of quality of life in anxiety disorders: review of recent research. **Current psychiatry reports**, v. 23, p. 1-9, 2021.

WON, Eunsoo; KIM, Yong-Ku. Neuroinflammation-associated alterations of the brain as potential neural biomarkers in anxiety disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6546, 2020.

WU, C.-S.; HSU, L.-Y.; WANG, S.-H. Association of depression and diabetes complications and mortality: a population-based cohort study. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 29, p. e96, 2020.

WU, Hsiao Hua; WANG, Sabrina. Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression. **Behavioural Brain Research**, v. 213, n. 1, p. 94-102, 2010.

XIE, Yumeng *et al.* The effects and mechanisms of exercise on the treatment of depression. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 705559, 2021.

XIMENES, N. C. *et al.* Ethanolic extract of *Erythrina velutina* Willd ameliorate schizophrenia-like behavior induced by ketamine in mice. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 16, n. 2, p. 20180038, 2019.



YALCIN, Ipek; AKSU, Fazilet; BELZUNG, Catherine. Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. **European journal of pharmacology**, v. 514, n. 2-3, p. 165-174, 2005.

YANG, Xiaorong *et al.* Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 30, p. e36, 2021.

YAN, Hua-Cheng *et al.* Behavioral animal models of depression. **Neuroscience bulletin**, v. 26, n. 4, p. 327-337, 2010.

YU, Binbin *et al.* Trends in depression among Adults in the United States, NHANES 2005–2016. **Journal of affective disorders**, v. 263, p. 609-620, 2020.

YU, Hui; CHEN, Zhe-yu. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 32, n. 1, p. 3-11, 2011.

YU, Hui *et al.* Suppressive effects of gelsemine on anxiety-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in mice. **Brain Sciences**, v. 12, n. 2, p. 191, 2022.

ZABOSKI, Brian A.; STORCH, Eric A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. **Future neurology**, v. 13, n. 1, p. 31-37, 2018.

ZEBUA, Nilsya Febrika *et al.* Ethnomedicine In Nias Island. **Pharmacognosy Journal**, v. 16, n. 1, 2024.

ZHANG, Lei; LIU, Chen; YUAN, Mei. Eriodictyol produces antidepressant-like effects and ameliorates cognitive impairments induced by chronic stress. **Neuroreport**, v. 31, n. 15, p. 1111-1120, 2020.

ZHOU, Han *et al.* Chronic unpredictable stress induces depression/anxiety-related behaviors and alterations of hippocampal monoamine receptor mRNA expression in female mice at different ages. **Heliyon**, v. 9, n. 7, p. e18369, 2023.

ZHOU, Yue; CONG, Yu; LIU, Huan. Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. **BMC neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 1, 2020.

ŻURAWIEK, Dariusz *et al.* Mesolimbic dopamine D2 receptor plasticity contributes to stress resilience in rats subjected to chronic mild stress. **Psychopharmacology**, v. 227, n. 4, p. 583-593, 2013.

## ANEXOS

## ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA (CEUA)



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ

Universidade Federal do Ceará

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "ESTUDO DOS EFEITOS COMPORTAMENTAIS, INFLAMATÓRIOS E NEUROQUÍMICOS DO EXTRATO ETANÓLICO PADRONIZADO DE Erythrina velutina EM MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL EM CAMUNDONGOS", protocolada sob o CEUA nº 4482280624 (ID 002769), sob a responsabilidade de **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos e equipe; EDUARDO RIBEIRO HONÓRIO JÚNIOR ; Pauliane Valeska Chagas Batista; Luanny Raquel Araripe Lacerda; Morgana Carla Souza Torres; Edna Fernandes do Nascimento; Carla da Silva Cunha** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 08/08/2024.

We certify that the proposal "STUDY OF THE BEHAVIORAL, INFLAMMATORY AND NEUROCHEMICAL EFFECTS OF THE STANDARDIZED ETHANOLIC EXTRACT OF Erythrina velutina IN A MODEL OF DEPRESSION INDUCED BY UNPREDICTABLE CHRONIC STRESS IN MICE", utilizing 200 Heterogenics mice (males and females), protocol number CEUA 4482280624 (ID 002769), under the responsibility of **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos and team; EDUARDO RIBEIRO HONÓRIO JÚNIOR ; Pauliane Valeska Chagas Batista; Luanny Raquel Araripe Lacerda; Morgana Carla Souza Torres; Edna Fernandes do Nascimento; Carla da Silva Cunha** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 08/08/2024.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 08/2024 a 08/2026 Área: Departamento de Fisiologia E Farmacologia

Origem: Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)

Espécie: Camundongos heterogênicos sexo: Machos e Fêmeas idade: 1 a 3 meses Quantidade: 200

Linhagem: Swiss Peso: 25 a 35 g

Fortaleza, 08 de agosto de 2024

Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Ceará

