

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE PESCA
CURSO DE ENGENHARIA DE PESCA

VALDÉCIO SILVANO MONTEIRO

**ESTUDOS DOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS POLISSACARÍDEOS
SULFATOS EXTRAÍDOS DA *GRACILARIA CORNEA* EM MODELOS
COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

FORTALEZA
2011

VALDÉCIO SILVANO MONTEIRO

**ESTUDOS DOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS POLISSACARÍDEOS
SULFATOS EXTRAÍDOS DA *GRACILARIA CORNEA* EM MODELOS
COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

Monografia submetida ao Departamento de Engenharia de pesca, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do graduação em Engenharia de Pesca.

Área de concentração: Biotecnologia de Recursos Marinhos.

Orientador: Prof.a Dra. Norma Maria Barros Benevides.

Fortaleza
2011

M78e Monteiro, Valdécio Silvano

Estudos dos efeitos farmacológicos dos polissacarídeos sulfatos extraídos da *Gracilaria cornea* em modelos comportamentais em camundongos / Valdécio Silvano Monteiro. – 2011.

51 f. : il. color., enc.

Orientador: Prof. Dr^a. Norma Maria Barros Benevides

Área de concentração: Biotecnologia de Organismos Marinhos

Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências Agrárias. Depto. de Engenharia de Pesca, Fortaleza, 2011.

1. *Gracilaria* 2. Polissacarídeos - Farmacologia 3. Alga marinha - Química I. Benevides, Norma Maria Barros (Orient.) II. Universidade Federal do Ceará – Curso de Engenharia de Pesca III. Título

CDD 639.2

VALDÉCIO SILVANO MONTEIRO

**ESTUDOS DOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS POLISSACARÍDEOS
SULFATOS EXTRAÍDOS DA *GRACILARIA CORNEA* EM MODELOS
COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

Monografia submetida ao Departamento de Engenharia de Pesca da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de graduado em Engenharia de Pesca. Área de concentração Biotecnologia de Recursos Marinhos.

Aprovada em 22/06/2001.

BANCA EXAMINADORA

Norma Maria Barros Benevides

Prof.^a Dra. Norma Maria Barros Benevides (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof.^a Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof.^a Sarah de Souza Escudeiro
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Aos meus pais, Valderi Xavier e Maria
Anunciação que sempre me incentivaram nos
momentos mais difíceis, e sempre acreditaram
em mim.

As minhas irmãs, Valdenisia e Viviane, pelas
alegrias, paciência, compreensão e apoio durante
minha vida.

A minha sobrinha linda que desde que chegou só
tem trazido felicidade.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento primordial não poderia deixar de ser Àquele, que me permitiu sonhar de uma forma que alargasse meus horizontes. Sonhei, busquei e conquistei, mas antes o sonho foi plantado em mim, obrigado a Deus que semeou.

Em especial à minha querida mãezinha, que nos momentos de tristezas sempre estava do meu lado me consolando. Mãe sei que muitas vezes a fiz sofrer, em muitos pedaços parti seu coração, e nem se quer ofereci-me para juntá-los. Mas hoje sei que sem você não teria conseguido. Só tenho a pedir desculpas e agradecer por todos os momentos que passamos juntos e peço que seja sempre esta pessoa maravilhosa que você é, porque dessa forma você é a pessoa que admiro, amo e respeito, pelo ontem, por hoje, pelo amanhã e para sempre. Te Amo.

À Prof.^a. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, por me receber no laboratório de Neurofarmacologia com imenso carinho. Por me incentivar a não desistir e acima de tudo confiando e acreditando em mim.

À Prof.^a. Dra. Norma Maria Barros Benevides por quem tenho admiração e respeito, agradeço por ter deixado fazer parte do CarbLec. onde fui sempre bem recebido por todos.

Ao Ari, pelo incentivo e apoio quando cheguei ao CabLec.

A Cris, que vou ser sempre grato as suas ajudas e compreensão. Você é especial.

Ao Dr. Ercio Prado, por acreditar em mim, bem antes mesmo de eu entrar na universidade, sem seu apoio talvez não teria chegado aqui.

Aos amigos da Pesca que sempre foram como irmãos, Fred, Ricardo e Mário. Mesmo que a vida venha nos separar, jamais estaremos distantes para sermos esquecidos. No coração de cada um haverá saudade, recordação, companheirismo... Amizade é algo que não se reconstrói. Representa valor na vida de cada um. O tempo vai passar, mais eternas lembranças, temos certeza, irão ficar. Foi uma inesquecível jornada...

À Anália, que sempre me ajudou nos experimentos, me explicando como fazer bem direitinho.

Ao Eduardo e a Sarah, meus amigos e companheiros do LNF, agradeço pela paciência e compreensão durante todo momento que estive no laboratório.

A todos que fazem parte do Laboratório de Neurofarmacologia, em especial a Edna. Edtih, Emiliano, Rufino. São como uma família, onde sempre obtive carinho, força e alegrias.

A técnica de laboratório Vilani, sempre me aconselhando “menino isso não estava aí”.

Ao HPLC, que sempre me deu dor de cabeça, mas foi bem interessante aprender seu funcionamento.

Ao meu grande amigo Thiago Melo, sempre me apoiando e me aconselhando há não fazer mais bobagens. Valeu DJ.

As minhas amigas Vitória Lopes, Rafaela Andrade e Marta, que sempre estiveram nos bons e maus momentos.

Aos meus amigos, Teté (Sempre Tricolor), Carlos Villar, Thiago Oliveira, Manelzin Alves, Medeiros Pavarote, Caio Ítalo, Adriano Lima e Lio Góis. Nunca me esquecerei de vocês.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq), pelo apoio financeiro.

Em maneira Geral, a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, Obrigado!!!!

"Consulte não a seus medos mas a suas esperanças e sonhos. Pense não sobre suas frustrações, mas sobre seu potencial não usado. Preocupe-se não com o que você tentou e falhou, mas com aquilo que ainda é possível a você fazer."

(Papa João XXIII)

RESUMO

Atualmente existe um grande interesse no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos a partir de fontes naturais, como os organismos marinhos. Dentro deste contexto as algas marinhas têm recebido muita atenção por suas propriedades biológicas ou farmacológicas ativas. Vários gêneros de algas marinhas têm sido estudados, dentre estes se destacam o gênero *Gracilaria* por possuir alta concentração de ágar, que é de grande interesse nas indústrias alimentícias em todo o mundo. Polissacarídeos de algas marinhas vermelhas têm demonstrado diversas atividades biológicas como: antibacteriana, antioxidante, antiviral, antitumoral, antitrombótica, pró-trombótica antinociceptiva, antiinflamatória, anticoagulante e anticancerígena. Assim o objetivo desta monografia foi avaliar os efeitos farmacológicas dos polissacarídeos sulfatado totais (PST) obtidos da alga marinha vermelha *G. cornea* no Sistema Nervoso Central, através da análise de alterações comportamentais em diferentes modelos de depressão, ansiedade e convulsão em camundongos. Para a realização dos experimentos foram utilizados camundongos Swiss, fêmeas, pesando de 25-32g, provenientes do biotério da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram tratados agudamente com polissacarídeos sulfatados totais nas doses de 5 ou 10 mg/kg, via intraperitoneal, utilizando como controle negativo solução salina. Trinta minutos após o tratamento, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de locomoção (campo aberto), ansiedade (placa perfurada), depressão (suspensão de cauda) e convulsão (modela da estricnina). Os resultados mostraram que PST, na dose de 5 mg/kg (i.p.), apresentou uma diminuição na atividade locomotora (ALE) [PST5: $18,5 \pm 1,6$ (7)] em relação ao grupo controle [cont.: $41,0 \pm 2,3$ (7)]. Nos parâmetros *grooming* (G) e *rearing* (R) foi observado um aumento nos animais tratados com PST (10 mg/kg i.p.) [(G) PST10: $2,8 \pm 0,4$ (6)] e [(R) PST10: $27,1 \pm 4,1$ (6)] quando comparado com os respectivos controles [(G) cont.: $1,5 \pm 0,2$ (7); (R) cont.: $8,3 \pm 0,9$ (6)]. No teste de placa perfurada, PST (10 mg/kg, i.p.) apresentou um aumento do número de vezes que o animal colocou a cabeça nos orifícios (*head dips*) da placa perfurada [PST10: $33,0 \pm 1,8$ (6)] em relação ao controle [cont.: $26,1 \pm 0,9$ (6)]. Em relação ao teste de suspensão de cauda os resultados mostraram um aumento no tempo de imobilização na dose de 5 mg/kg [PST5: $167,0 \pm 13,4$ (7), $p < 0,001$] quando comparado com o controle [cont.: $114,7 \pm 4,6$ (7)]. Nenhum efeito foi observado após o tratamento com PST, em ambas as doses, no teste de convulsão induzido por estricnina em relação ao grupo controle. Conclusão: os polissacarídeos sulfatados extraídos da *Gracilaria cornea* sugerem uma ação ansiolítico no Sistema Nervoso Central na dose de 10 mg/Kg. e no teste de convulsão induzido por estricnina não foi observada ação anticonvulsivante.

Palavras-chaves: *Gracilaria cornea*. Polissacarídeos sulfatados. Ansiolítico. Antidepressivo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Unidade repetidas presentes nas galactanas de algas vermelhas.....	18
FIGURA 2.	Foto da <i>Gracilaria córnea</i>	25
FIGURA 3.	Fluxograma de extração de polissacarídeos totais (PST).....	27
FIGURA 4.	Número de orifício que o animal mergulhou a cabeça.....	33
FIGURA 5.	Efeito dos PST (5 e 10 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos.....	34

LISTA DE TABELA

1.	Efeito do PST sobre a atividade locomotora (ALE), <i>grooming</i> e <i>rearing</i> no teste de campo aberto em camundongos.....	32
2.	Efeito do PST sobre o tempo de latência e o tempo de convulsão no teste de Convulsão Induzida por Estricnina em camundongos.....	35

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ALE	Atividade Locomotora Espontânea
ANOVA	Análise de variância
CPC	Cloreto de Cetil Piridina
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
E.P.M.	Erro Padrão Médio
GABA	Ácido γ -aminoburítico
IMAO	Monoamino Oxidase
i.p.	Intraperitoneal
Mg	Miligrama
mL	Milimitros
PTS	Polissacarídeos sulfatado totais
s	Segundo
SNC	Sistema Nervoso Central
TCA	Tricíclicos
UFC	Universidade Federal do Ceará

SÚMARIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Considerações gerais.....	14
1.2	Algas.....	15
1.3	Gênero Gracilaria.....	16
1.4	Polissacarídeos sulfatados.....	16
1.4.1	Galactanas sulfatadas obtidas de algas vermelhas.....	17
1.5	Atividades biológicas.....	18
1.6	Ansiedade.....	20
1.6.1	Sistema gabaérgico.....	20
1.7	Depressão.....	21
1.7.	Sistema dopaminérgico.....	22
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo Geral.....	24
2.2	Objetivos Específicos.....	24
3	MATEIRAIS E MÉTODOS.....	25
3.1	Coleta e limpeza do material.....	25
3.2	Extração dos Polissacarídeos sulfatados totais (PST).....	26
3.3	Drogas e Reagentes.....	28
3.4	Equipamentos.....	28
3.5	Preparo das drogas.....	28
3.6	Animais.....	29
3.6.1	Tratamento dos grupos experimentais.....	29
3.6.2	Protocolo experimental.....	29
3.7	Avaliação da Atividade Locomotora: Teste do Campo Aberto.....	30
3.8	Avaliação da Atividade Ansiolítica: Teste da Placa Perfurada.....	30
3.9	Avaliação da Atividade Antidepressiva: Teste da Suspensão de Cauda.....	30
3.10	Avaliação da atividade anticonvulsivante: Teste da Convulsão Induzida por Estricnina.....	31

3.11	Análise Estatística.....	31
4	RESULTADOS.....	32
4.1	Avaliação da Atividade Motora: Teste do Campo Aberto.....	32
4.2	Avaliação da Atividade Ansiolítica: Teste da Placa Perfurada.....	33
4.3	Avaliação da Atividade Antidepressiva: Teste da Suspensão de Cauda.....	34
4.4	Avaliação da Atividade Anticonvulsivante: Teste de Convulsão Induzida por Etricnina.....	35
5	DISCUSSÃO.....	36
6	CONCLUSÕES.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Existe um grande interesse atual no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos a partir de fontes naturais e os organismos marinhos têm sido considerados uma fonte extremamente importante de produtos naturais biologicamente ativos (SZE, 1997). Isso devido suas propriedades biológicas ou farmacológicas, sendo as algas uma fonte de aproximadamente 35% dos compostos químicos descobertos entre as décadas de 70 e 80, seguidos das esponjas e cnidários, 29% e 22 % respectivamente (IRELAN *et al.*, 1993). E nos últimos anos os polissacarídeos de algas têm sido bastante estudados por apresentarem diversas atividades biológicas e farmacológicas.

O aumento da utilização de medicamentos contendo exclusivamente princípios ativos de origem natural ou associado a princípios ativos de outra natureza estimula varias empresas, tantas as privadas como as governamentais, a investir em projetos de pesquisas para a busca de novas substâncias de origem vegetal (FERREIRA, 2002).

Individualmente, a descoberta de novos fármacos pode determinar a melhoria da qualidade de vida em doenças crônicas ou a própria sobrevivência do paciente afetado. Socialmente, a descoberta de novas fontes naturais utilizadas no desenvolvimento fitoterápicos pode ter conseqüências econômicas significativas, alem de possibilitar a autonomia ao país no gerenciamento de suas políticas de saúde.

No Brasil, há mais de 539 espécies de macroalgas catalogadas, mas com poucos estudos mostrando o seu potencial terapêutico. Nesse sentido, o Brasil apresenta-se como um grande potencial para a pesquisa e exploração na área de organismos marinhos (ALVES *et al.*, 2000), podendo contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos.

1.2 Algas

As algas são organismos autotróficos pertencentes ao Reino Protista, que precisam realizar fotossíntese para elaborar o alimento que precisam. Fazem parte dos seres unicelulares (eucarióticos) e multicelulares (procarióticos). São talófitas (plantas sem raízes, caules e folhas), sendo a clorofila “a” o pigmento fotossintético principal (LEE, 1997). Em relação ao habitat, as algas são principalmente aquáticas, encontradas nos oceanos, em águas estuárias, dulcícolas, e em superfícies úmidas. Sua distribuição está relacionada com a temperatura e salinidade da água, disponibilidade de luz solar correntes dos oceanos e das condições físicas e químicas ambientais (RAVEN *et al.*,2007).

As macroalgas, do ponto de vista botânico, encontram-se divididas em três principais grupos de acordo com sua estrutura física, função e ciclo reprodutivo em: Chlorophyta (algas verdes), Phaeophyta (algas pardas) e Rodophyta (algas vermelhas) (RAVEN *et al.*, 2007).

As algas vermelhas possuem o grupo com grande diversidade de espécies, sendo distribuídas desde as regiões tropicais até ambientes mais frios. Existem cerca de 4000 a 6000 espécies destas algas. Sendo a grande maioria de habitat marinho. Apresentam frequentemente coloração avermelhada, isso devido à presença de ficoeritrina, pigmento fotossintético acessório presente no interior dos cloroplastos. As algas vermelhas além da clorofila “a”, apresentam também a clorofila “b”, e o polissacarídeo conhecido como “amido das florídeas” como material de reserva. São dotadas predominantemente de uma estrutura multicelular, filamentosa ou pseudoparenquimatosa, com ou sem ramos, podendo ser encontrada na forma cilíndrica, comprida ou foliácea (RAVEN *et al.*, 2007).

A utilização de alga no comércio global é uma indústria que gera muito dinheiro, principalmente nos países asiáticos como Japão, China e Filipinas. A principal forma de utilização é através do cultivo de espécies em cativeiros para obtenção do Agar, carragenina e alginato. Sendo os hidrocolóides os que têm maior significância comercial, devido à propriedade de formar gel, reter água e emulsificar (RENN,1997). Também são de grande utilização na culinária (McHUGH, 2003).

1.3 Gênero *Gracilaria*

As algas marinhas oferecem amplos produtos e benefícios para a sociedade, como aplicação na nutrição, na cosmética; nos estudos farmacológicos, nos processamentos de alimentos e na biotecnologia (MORANO *et al.*, 1991; BLUNDEN, 1991).

As espécies do gênero *Gracilaria* destacam-se por possuírem alta concentração de ágar, que é de grande interesse nas indústrias alimentícias em todo o mundo (MELO *et al.*, 2002; McHUGH, 2003; MARCIEL, 2008). São encontradas principalmente nos mares temperados e tropicais, nas zonas entre-marés até o infralitoral. Seu comprimento pode variar de 0,1 a 5 metros. Suportam variações de temperatura, salinidade, e circulação de água. Sua coloração é vermelha, porém pode haver variação para cor verde (GUIMARÃES; PLASTINO; OLIVEIRA, 1999 OLIVEIRA, 1998).

No Brasil, as regiões de maior produtividade de algas do gênero *Gracilaria* encontram-se entre os estados da Paraíba e Ceará (OLIVEIRA, 1998; MIRANDA, 2000;). Segundo Oliveira (1998), as espécies de maior potencial econômico são *G. cornea*, *G. caudata* e *Gracilariopsis tenuifrons*, todas encontradas nas águas quentes dos estados do nordeste.

A alga marinha *Gracilaria cornea* está presente no oceano atlântico entre o golfo do México até Cabo Frio no Brasil (BIRD *et al.*, 1986). Sua utilização na produção de ágar é alta, devido ao seu grande rendimento. Como consequência dessa importância econômica, muitos aspectos fisiológicos têm sido estudados, tais como crescimento em laboratórios (YOKOYA; OLIVEIRA, 1992), fotossíntese e pigmentos (DAWES *et al.*, 1999) compostos que absorvem radiação violeta (SINHA *et al.*, 2000) qualidade do ágar (LEON, 1990; ESPINOZA *et al.*, 2003) e reprodução (GUZMÁN-URIÓSTEGUI; ROBLEDO, 1999).

1.4 Polissacarídeos sulfatados

Os polissacarídeos sulfatados apresentam polímeros de açúcares repetitivos aniônicos presença de grupos de sulfatos e formam uma classe de macromoléculas polianiónicas complexas

e heterogêneas. Esses polímeros estão presentes principalmente nos reino animal (vertebrados e invertebrados) (CÁSSARO; DIETRICH, 1997; MATHEWS, 1975; RODRIGUES *et al.*, 2009a) e protista, onde são encontrados em ampla quantidade nas algas marinhas (PEREIRA *et al.*, 2005; RODRIGUES *et al.*, 2009b).

Uma característica peculiar as macroalgas, é a presença de pelo menos um polissacarídeo contendo éster sulfatado em sua matriz mucilaginosa. Polissacarídeos sulfatados ainda não foram relatados em plantas superiores terrestres, embora elas ocorram amplamente no tecido conjuntivo dos invertebrados e em menor quantidade nos invertebrados (FARIAS *et al.*, 2000).

Nas algas marinhas vermelhas os polissacarídeos sulfatados estão presentes na forma de galactanas sulfatadas, as quais são constituídas por unidades dissacarídicas repetitivas, da mesma forma que muitos polissacarídeos de tecidos conjuntivos de animais, tais como: condroitim sulfato, dermatam sulfato, heparam sulfato e queratam sulfato (FARIAS, 2000; USOV, 1984).

1.4.1 Galactanas sulfatadas obtidas de algas vermelhas

As algas marinhas biossintetizam uma grande variedade de galactanas sulfatadas que são os principais componentes da matrix intracelular. Essencialmente, elas consistem de cadeias lineares formadas de dissacarídeos repetitivos, designados por unidade A, constituída por unidades de β -D-galactopiranosose ligadas através dos carbonos C-1 e C-3. e unidade B constituída por unidades de α -galactopiranosose, ligadas através dos carbonos C-1 e C-4. Algumas unidades de α -galactopiranosose podem também ocorrer na forma ciclizada 3,6-anidrogalactopiranosose (PAINTER, 1983). Portanto, a cadeia linear da galactana é formada pela alternância das unidades A e B $(AB)_n$ de acordo com a estrutura repetitiva esquematizada na Figura 1.

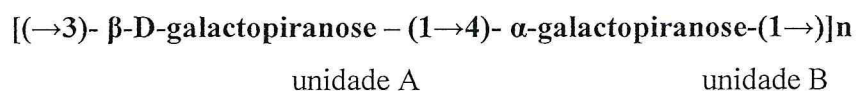


Figura 1: Unidade repetidas presentes nas galactanas de algas vermelhas

As galactanas apresentam dois grandes grupos de bem conhecidos designados de agaranas e carragenanas. Onde a unidade A sempre se apresenta na configuração enantiométrica D-, enquanto que a unidade B pode se apresentar tanto na configuração D- como na L-. Assim, de acordo com a estereoquímica da unidade B, estas galactanas podem ser classificadas como carragenanas, quando esta pertencer à série D-, ou agarana, quando pertencer à série L- (USOV, 1984, CEREZO, 1997).

Galactanas do tipo carragenanas na maioria das vezes são mais sulfatadas que as agaranas. As carragenanas também são substituídas por piruvato ou grupos metil, ainda que essas substituições sejam mais frequentes nas agaranas (LAHAYE, 2001).

As galactanas obtidas de algas vermelhas, obedecem a uma mesma unidade estrutural comum (β -D-galactose 3-O-substituída e α -galactose 4-O-substituída), e a heterogeneidade no grau e tipo de substituição implica em suas propriedades físico-químicas e biológicas. Portanto, o estudo da estrutura química fina dessas galactanas, é de grande importância na correlação entre suas estruturas e possíveis aplicações, industriais e/ou biológicas (FARIA, 2002).

1.5 Atividades biológicas

Os registros do uso de substâncias procedentes de organismos marinhos e o conhecimento de suas propriedades datam de tempos remotos. Há pelo menos mil anos os chineses já empregavam o extrato da alga *Laminaria japonicum* como tempero para incrementar o sabor e o aroma de certos alimentos. Mas tarde, o agente responsável por estas propriedades foi identificado como sendo o ácido glutâmico, um importante neurotransmissor no sistema nervoso central (BASLOW, 1969).

Atualmente, as algas marinhas têm grande importância como novas fontes de substâncias bioativas pois diversas pesquisas revelam que seus compostos vêm apresentando vasta atividade biológica (BARROW; SHAHIDI, 2008; WIJESEKARA;KIM,2010).

Estudos demonstram que as atividades biológicas dos polissacarídeos sulfatados (PS) dependem da densidade de cargas, teor de sulfato, estrutura química, peso molecular e conformação de cadeia (FONSECA *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2010a; 2010b), além de apresentarem baixo risco de contaminação por partículas virais (LEITE *et al.*, 1998) e toxicidade bastante baixa (TALARICO *et al.*, 2005).

Diversas atividades biológicas já foram descritas para PSs extraídos de algas marinhas, tais como: antibacteriana (JENEY *et al.*, 1997; CHOTIGEAT *et al.*, 2004), antioxidante (RUPEREZ;AHRAZEM; LEAL, 2002), antiviral (CHOTIGEAT *et al.*, 2004), antitumoral (WANG *et al.*, 2004; ZHOU *et al.*, 2004), antitrombótica, pró-trombótica (FONSECA *et al.*, 2008), antinociceptiva (ASSREUY *et al.*, 2008), antiinflamatória (NA *et al.*, 2010), anticoagulante (RODRIGUES *et al.*, 2010a; 2010b) e anticancerígena (SYNYTSYA *et al.*, 2010).

Extratos de algumas espécies de algas marinhas coreanas foram estudados e exibiram atividade antiviral. *Codium fragile* foi ativa contra o vírus do herpes simples (HSV), “sindbis” (SINV) e pólio. (HUDSON *et al.*, 1998). Mas recentemente, estudo mostrou que a atividade antiviral de extratos polissacarídicos de algas das divisões Phaeophyta (*Undaria pinnatifida*, *Splachnidium rugosum* e *plocanium cartilagineum*; e Rhodophyta *Gigartina atropurpurea*) contra o vírus HSV-I e HSV- II, apresentam uma potente atividade antiviral, quando adicionados durante a primeira hora de infecção viral, mas foram ineficazes quando posteriormente adicionados (HARDEN *et al.*, 2009).

Estudos também descrevem PS com atividades antiproliferativas em linhagens de células cancerígenas “in vitro”, assim como atividade inibitória do crescimento do tumor em camundongos (ROCHA DE SOUZA *et al.*, 2007; YE *et al.*, 2008). além do mais, eles podem ser detectores de atividades antimetástica, bloqueando as interações entre células nervosas cancerígenas e da membrana basal (ROCHA, 2005).

Pesquisas recentes, mostraram que a *Gracilaria cornea* apresenta ótimo efeito antioxidante (SOUZA *et al.* 2011) e antiinflamatório (COURA, 2011). Porém na literatura poucos estudos estão relacionados ao sistema nervoso central (SNC).

1.6 Ansiedade

A ansiedade é um termo utilizado para descrever um estado emocional normal associado ao estresse ou dificuldade psicológica associada a uma condição patológica. Quando a ansiedade é crônica e não está claramente associada a um evento bem definido ela geralmente é considerada anormal e própria para uma intervenção psicológica ou psiquiátrica (SANGER,1991). Existem várias formas de ansiedade, sendo as mais comuns: distúrbio do pânico, transtorno do estresse pós-traumático e as fobias.(GARAKANI; MATHEUS; CHARNEY, 2006).

Em termos biológicos, a ansiedade promove uma inibição comportamental, que acontece em respostas aos eventos ambientais que são novos, não-compensadores (em condição em que a recompensa era esperada) ou à punição. Em animais, esta inibição comportamental pode adotar forma de imobilidade ou supressão de uma resposta comportamental, tal como pressionar uma alavanca para obter alimento. Para o desenvolvimento de novos fármacos ansiolíticos, é importante o uso de testes animais que forneçam um bom guia para atividades em seres humanos e muito esforço para desenvolver e dar validade a tais testes (RANG et al., 2003).

Um agente ansiolítico deve diminuir a ansiedade e o efeito calmante, com pouco ou nenhum efeito sobre as funções motoras ou mentais. Várias drogas ansiolíticas usadas frequentemente, principalmente os benzodiazepínicos, estão entre as classes de drogas que modulam aleatoriamente os receptores gabaérgicos do tipo A (OLSON, 2002).

1.6.1 Sistema gabaérgico

O ácido γ -aminoburítico (GABA), é o principal neurotransmissor inibitório presente no sistema nervoso central dos vertebrados. O GABA ativa duas classes de receptores distintos, o GABA_A e o GABA_B. Os receptores GABA_A abre os canais de cloreto e são antagonizados pela picrotoxina bicuculina, ambas provocando convulsões generalizadas (BORMANN, 1988; SILVIOTTI & NISTRÌ,1991). Os receptores GABA_B podem ser ativados seletivamente pela droga antiespástica baclofeno e estão acoplados à proteína G, que inibem os canais de cálcio ou ativam os canais de potássio (BORMANN,1998; BOWERY, 1993).

Os receptores GABA_A são os de maior importância por possuírem um papel central na regulação da excitabilidade cerebral, através dos seus efeitos inibitórios, e, muitas drogas importantes tais como o benzodiazepínicos, proporcionam vários efeitos relacionados com este receptor, tais como a sedação e a indução do sono, a redução da ansiedade e da agressão, a redução do tônus muscular e da coordenação, efeito anticonvulsivante além de amnésia anterógrada. Estes efeitos dos benzodiazepínicos acontecem através da potencialização em resposta ao GABA por facilitar a abertura dos canais de cloretos ativados pelo GABA. Eles se ligam de um modo específico em um sítio regulador do receptor, distinto do sítio ligante de GABA, e agem de modo alostérico aumentando a afinidade do GABA pelo receptor (RANG *et al.*, 2003).

O receptor GABA_A é um canal iônico ativado por ligante, consistindo de um aglomerado pentamérico, construído pela associação de 18 ou mais subunidades diferentes. A subunidade α do complexo pentamérico ocorre em seis isoformas ($\alpha 1$ - $\alpha 6$). Diferentes efeitos benzodiazepínicos podem, assim, estar ligados a diferentes subtipos de receptores GABA_A, sugerindo a possibilidade de desenvolvimento de novas substâncias com efeitos mais seletivos do que os benzodiazepínicos existentes (RANG *et al.*, 2003).

1.7 Depressão

A depressão é o mais comum distúrbio afetivo (distúrbio do humor ao invés de distúrbio de pensamento ou cognição), podendo ser de uma condição muito branda, beirando a normalidade, a uma depressão severa (psicótica) acompanhada por alucinações delírios. Os sintomas da depressão compreendem apatia, irritabilidade, dificuldade de concentração, anomalia no apetite e no sono (sintomas neurovegetativos) (NESTLER *et al.*, 2002). Encontrar-se associado ao suicídio, desenvolvimento de distúrbios coronários e diabetes tipo 2 (KNOL *et al.*, 2006), deste modo, a depressão prejudica o prognóstico de muitas outras condições médicas (EVANS *et al.*, 2005; GILDENGERS *et al.*, 2008).

A explicação para o reduzido prognóstico de depressão e seu considerável impacto está correlacionada com o conhecimento rudimentar da sua fisiopatologia, comparada com outras

doenças crônicas e potencialmente fatais (KRISHNAN; NESTLER, 2008). Uma explicação para essa discrepância é que as alterações no cérebro são muito mais difíceis de serem observadas que as alterações em outros organismos. Técnicas válidas para avaliar aberrações no circuito cerebral dependem de estudos post-mortem, no qual possuem numerosas limitações, ou técnicas de neuroimagem, na qual detectam alterações na atividade neuronal usando marcadores indiretos para ativação (PHELPS; LeDOUX, 2005).

O diagnóstico oficial da depressão é subjetivo e baseia-se na documentação de um certo número de sintomas. Baseado nesses sintomas existe vários tipos de antidepressivos utilizados na prática química, como os antidepressivos tricíclicos (TCA), inibidores da monoamino oxidase (IMAO), dentre outros.

Em animais, não existem condições conhecidas que corresponda à condição inata da depressão em seres humanos, mas vários procedimentos foram descritos, que produzem em animais estados comportamentais (retirada da interação social, perda de apetite, atividade motora reduzida, estresse, situações inescapáveis, entre outros) (PORSOLT et al., 1987).

1.7.1 Sistema dopaminérgico

A patogenia da depressão foi, explicada inicialmente, pela teoria das monoaminas, que afirma que a depressão é causada por um déficit funcional das monoaminas transmissoras em certos locais cerebral, enquanto a mania resulta de um excesso funcional (MANJI *et al.*, 2001). Essa hipótese surgiu após a observação entre os efeitos clínicos de vários fármacos que induziam ou aliviavam os sintomas da depressão e seus efeitos neuroquímicos conhecidos sobre a transmissão monoaminérgica no cérebro. Um exemplo disso foi a introdução da reserpina, no início da década de 50, onde se observou que pacientes em tratamento, com tal droga, para o controle da pressão arterial desenvolveram um quadro de depressão. Estudos farmacológicos subsequentes revelaram que o principal mecanismo de ação de reserpina consistia em inibir o armazenamento dos neurotransmissores amínicos, como a noradrenalina e a serotonina, nas vesículas das terminações nervosas pré-sinápticas (GOODWIN; BUNNEY, 1971).

Apesar da teoria das monoaminas, foi proposto que a dopamina também participa na depressão (KAPPUR; MANN, 1992). A dopamina está implicada na regulação do humor

(BROWN *et al.*, 1993), e foi mostrado que em modelos de animais de depressão, os níveis de dopamina extracelular presente no cérebro estavam diminuídos (ROSSETTI *et al.*, 1993). Recentemente, tem sido considerado que a dopamina está envolvida com efeitos antidepressivos de drogas, pois a bupropiona, um inibidor seletivo da recaptção de dopamina, é clinicamente usado em humanos como um antidepressivo ou na terapia de retirada de nicotina (ASCHER *et al.*, 1995; MARTIN *et al.*, 1990, JOCA *et al.*, 2000).

A dopamina pertence ao grupo de neurotransmissores chamados de cetacolaminas. As suas características estruturais é a presença de um único grupamento amina, um núcleo de cetacol (um anel benzeno com dois grupos de hidroxilas adjacentes) e uma cadeia lateral de etilamina ou um de seus derivados (FELDMAN *et al.*, 1997).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos polissacarídeos sulfatados totais (PST) obtidos da alga marinha vermelha *Gracilaria cornea* no Sistema Nervoso Central (SNC), através da análise de alterações comportamentais em diferentes modelos, já padronizados, de depressão, ansiedade e convulsão em camundongos.

2.2 Objetivos Específicos

- Estudar a atividade motora dos PST no modelo de Campo Aberto;
- Verificar a atividade ansiolítica dos PST nos modelos de labirinto em cruz elevada e placa perfurada;
- Avaliar a atividade antidepressiva dos PST no modelo de suspensão de cauda.
- Identificar a ação anticonvulsivante dos PST em modelos de estriçnina.

3 MATERIAS E METÓDOS

3.1 Coleta e limpeza do material

A alga marinha vermelha *G. cornea* J. Agardh (1852) (Figura 2) foi coletada na praia de Fleixeiras, município de Trairi – CE, durante as marés de sizígia. Em seguida foram transportadas em sacos plásticos ao laboratório de Carboidratos e Lectinas (CarboLec) do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal do Ceará (UFC). No laboratório as algas foram lavadas com água destilada e separadas cuidadosamente das epífitas e/ou organismos incrustantes, e posteriormente estocadas em freezer (-20 °C) até o uso.

Figura 2: Foto da *Gracilaria cornea*



Fonte: <http://www.algaebase.org/>

3.2 Extração dos Polissacarídeos sulfatados totais (PST)

A extração do PST foi realizada como descrito previamente por Melo *et al.* (2002). Inicialmente, a alga desidratada em temperatura ambiente (25 °C) e triturada (5 g) foi hidratada em 250 mL de tampão acetato de sódio 100 mM (pH 5,0) contendo EDTA e cisteína (5 mM). Em seguida, foram adicionados 17 mL de uma solução de papaína bruta (30 mg mL⁻¹) para extração do PST em banho-maria durante 6 horas a 60 °C. Após esse período, o material foi filtrado em tela de náilon, centrifugado (2295 g, 30 min; 15 °C) e, ao sobrenadante, adicionados 48 mL de cloreto cetilpiridínio (CCP) a 10% para precipitação dos polissacarídeos presentes na mistura por 24 horas a 25 °C. Logo após a precipitação, o extrato foi novamente centrifugado, lavado (200 mL; CCP 0,05%), dissolvido em 174 mL de NaCl 2 M: etanol comercial (100:15; v:v) e novamente precipitado através da adição de 200 mL de etanol comercial (24 h; 4 °C). Logo após a segunda precipitação, o material foi lavado duas vezes com 200 mL de etanol comercial a 80% e uma terceira com etanol comercial (200 mL), dialisado e liofilizado e denominado PST. (FIGURA 3).

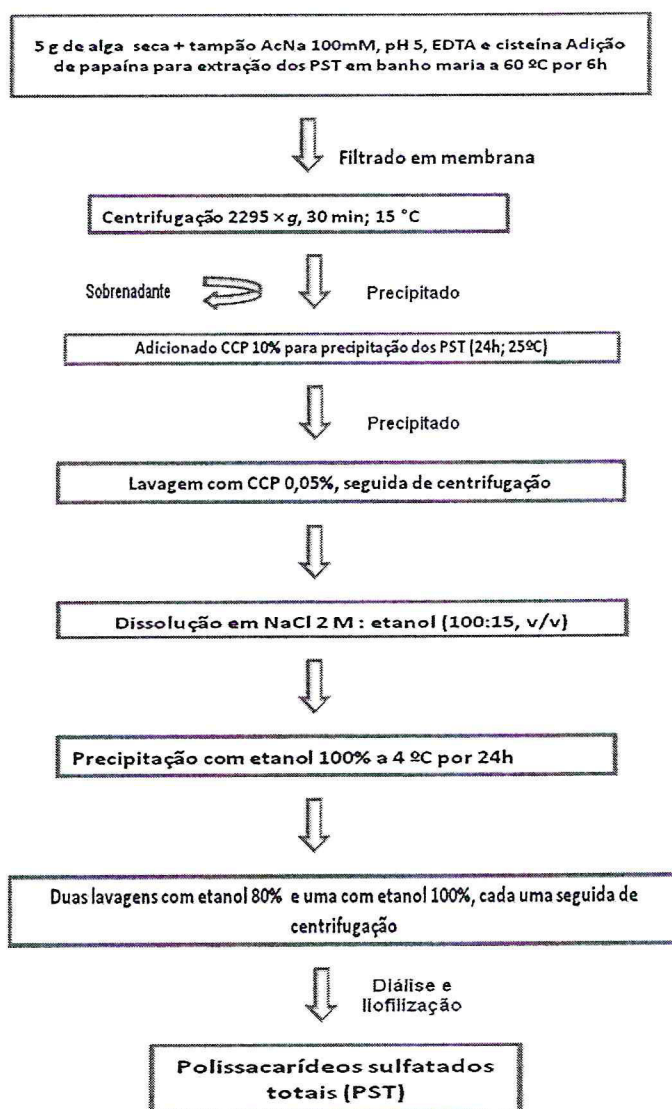


Figura 3: Fluxograma de extração de polissacarídeos totais (PST)

3.3 Drogas e Reagentes

- Água destilada, deionizador
- Álcool comercial
- Cloreto de sódio (NaCl), Vetec

3.4 Equipamentos

- Balança analítica, Mettler
- Balança para animais, Filizola
- Campo Aberto, fabricado no próprio laboratório
- Cronômetro, Incoterm
- Placa Perfurada, ugo basile
- Pipetas automáticas, H.E.
- Sonicador, Brinkmann Instruments Inc
- Vidrarias, Pirex

3.5 Preparo das drogas

Os PST foram dissolvidos em solução salina a 0,9%, para serem administradas nas doses de 5 e 10 mg/kg, respectivamente. Os grupos controles receberam veículo (solução salina – NaCl 0,9%). O volume total de solução administrada por via intraperitoneal foi de 10 mL/Kg.

3.6. Animais

Os experimentos foram realizados utilizando camundongos albino da espécie *Mus musculus* da variedade Swiss do sexo feminino, pesando entre 25 e 30 g, proveniente do Biotério central da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram mantidos em caixas de propileno em uma sala com temperatura de 26 ± 2 °C com ciclo claro/escuro de 12 em 12 horas, recebendo ração do tipo Purina e água *ad libitum*. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) desta Universidade.

3.6.1 Tratamento dos grupos experimentais

Os animais foram tratados com PST, de forma aguda, nas doses de 5 ou 10 mg/Kg através da via intraperitoneal (i.p.). Os animais foram submetidos aos testes comportamentais 30 minutos após a última administração do PST.

3.6.2. Protocolo experimental

Antes dos experimentos, os animais foram colocados em um ambiente fechado, desprovido de barulho externo, com temperatura constante (24 ± 1 °C) e iluminação de baixa densidade (lâmpada vermelha de 15 W) de modo que se adaptassem ao ambiente onde se realizaria o experimento. Todos os testes comportamentais foram realizados com diferentes grupos de animais e utilizado, após cada observação animal, álcool 70 % para remoção de resíduos e odor animal, com exceção da suspensão de cauda.

3.7. Avaliação da Atividade Locomotora: Teste do Campo Aberto

Os camundongos foram divididos em 4 grupos de animais, onde foram tratados com veículo (solução salina 0,9%), PST (5 e 10 mg/Kg; i.p.). A atividade motora dos animais foi feita por um campo aberto de acrílico (paredes transparentes e piso preto, 30 x 30 x 15 cm) e divididos em 9 quadrantes iguais baseado no modelo descrito por Archer (1973). Após 30 minutos de tratamentos i.p. os animais, um por vez, foram colocados no centro do campo aberto onde o número de cruzamento com quatro patas (atividade locomotora espontânea; ALE), número de comportamento de autolimpeza (*grooming*) e o número de levantamentos (*rearing*), sem encostar-se às paredes, foram observados durante um tempo de 5 minutos.

3.8. Avaliação da Atividade Ansiolítica: Teste da Placa Perfurada

Método desenvolvido por Clark *et al.*, (1971). O aparato usado foi um Ugo Basile de 60 x 30 cm com 16 buracos espaçados uniformemente com sensores de infravermelho. O parâmetro analisado foi o número de *head dips* (números de vezes que o animal coloca a cabeça nos buracos) durante 5 minutos. Os animais, um por vez, foram colocados na plataforma 30 minutos após o tratamento com veículo (solução salina 0,9%) ou PST (5 e 10 mg/Kg; i.p.). A contagem de *head dips* foi feita automaticamente por sensor localizados nos buracos e registrada no aparelho.

3.9. Avaliação da Atividade Antidepressiva: Teste da Suspensão de Cauda

Os animais, um por vez, foram suspensos, presos por uma fita adesiva a cerca de 1 cm da ponta da cauda, numa plataforma 58 cm acima do da bancada, durante 6 minutos (STERU

et. al., 1985), após 30 minutos do tratamento com veículo (solução salina 0,9%) ou PST (5 e 10 mg/Kg; i.p.). O parâmetro observado foi o tempo de imobilidade do animal, em segundos.

3.10. Avaliação da atividade anticonvulsivante: Teste da Convulsão Induzida por Estricnina

Trinta minutos após o tratamento com PST (5 e 10 mg/Kg; i.p.), a estricnina (75 mg/kg, i.p.) foi injetada nos camundongos e esses foram colocados em gaiolas individuais e observados por até 30 minutos. O tempo de manifestação da primeira convulsão do tipo clônica ou tônico-clônica (latência de convulsão) e a latência de morte, foram os parâmetros observados (Swinyard *et al*, 1952).

3.11 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism versão 5.0 pra Windows, GraphPad Software, San Diego, Califórnia EUA. Copyright © 1992-2007 por GraphPad Software.

Os resultados que obedeciam a uma distribuição paramétrica foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) seguindo pelo teste Tukey. Os dados não-paramétricos foram analisados pelo Student *t* test.

Em todas as análises estatísticas, os valores foram representados pela Média ± Erro Padrão da Média (EPM) com número de animais entre parênteses e foi considerado o nível crítico para a rejeição de hipótese de nulidade menor que 0,05 ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação da Atividade Motora: Teste do Campo Aberto

Apenas os animais tratados com PST na dose de 5 mg/kg (i.p.), Apresentaram alterações significativas na atividade locomotora (ALE) (Tabela 1) [PST5: $18,5 \pm 1,6$ (7)] em relação ao grupo controle [cont.: $41,0 \pm 2,3$ (7)].

Nos parâmetros grooming (G) e rearing (R) foi observado um aumento nos animais tratados com PST na dose de 10 mg/kg (i.p.) (Tabela 1) [(G) PST10: $2,8 \pm 0,4$ (6)] e [(R) PST10: $27,1 \pm 4,1$ (6)] quando comparado com os respectivos controles [(G) cont.: $1,5 \pm 0,2$ (7); (R) cont.: $8,3 \pm 0,9$ (6)].

Tabela 1 – Efeito do PST sobre a atividade locomotora (ALE), *grooming* e *rearing* no teste de campo aberto em camundongos

Tratamento	Parâmetros		
	A.L.E	<i>Grooming</i>	<i>Rearing</i>
Controle	$41,0 \pm 2,3$	$8,3 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,2$
PST 5 mg/kg, i.p.	$18,5 \pm 1,6^a$	$5,3 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,1$
PST 10 mg/kg, i.p.	$44,3 \pm 3,4^b$	$27,1 \pm 4,1^{a,b}$	$2,8 \pm 0,4^{a,b}$

Os valores representam a média \pm EPM da atividade locomotora, *grooming* e *rearing*. Foram utilizados grupos de 8 animais. Para análise estatística foi utilizado ANOVA seguido por Turkey.. Valores significativos comparados ao controle ($p < 0,001$).

4.2 Avaliação da Atividade Ansiolítica: Teste da Placa Perfurada

Neste modelo experimental, após a administração do PST na dose de 10 mg/kg (i.p.) foi observado um significativo aumento do número de vezes que o animal colocou a cabeça nos orifícios (*head dips*) da placa perfurada (Figura 4) [PST10: $33,0 \pm 1,8$ (6)] em relação ao controle [cont.: $26,1 \pm 0,9$ (6)].

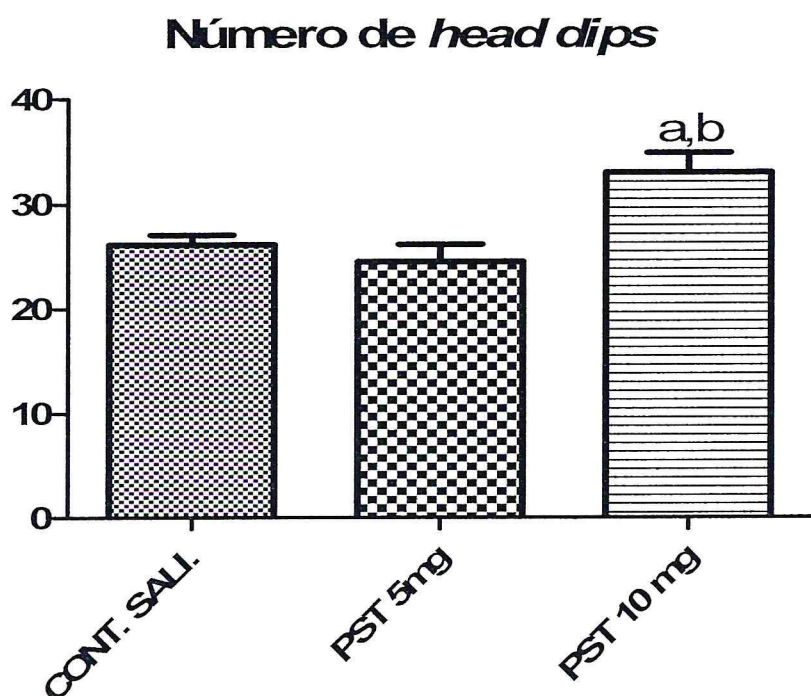


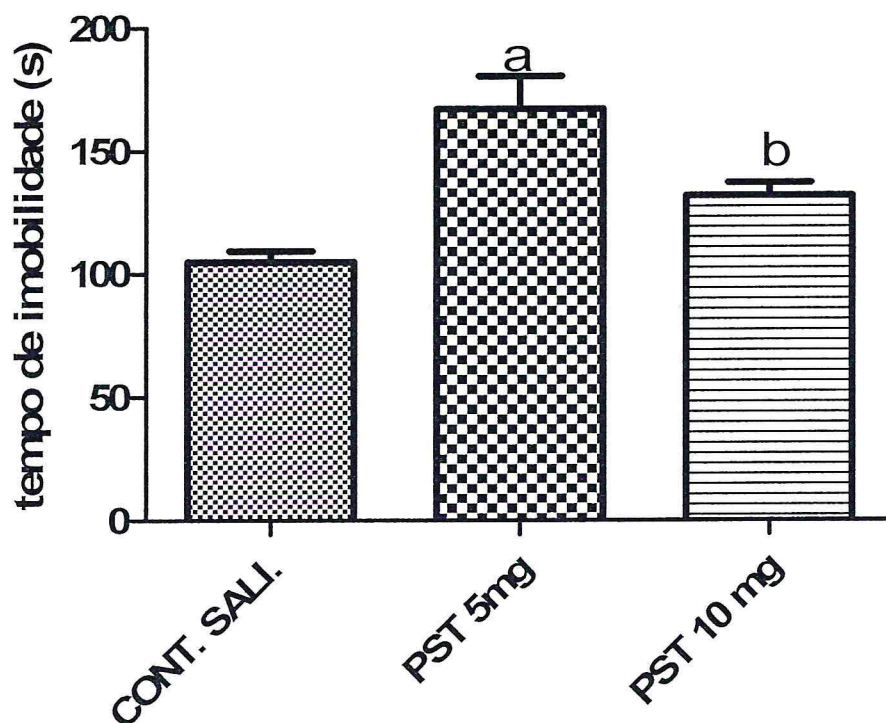
Figura 4: Número de orifícios que o animal mergulhou a cabeça.

Os valores representam a média \pm EPM do número de *head dips* durante 5 minutos. Foram utilizados grupos de 8 animais. Para análise estatística foi utilizado ANOVA seguido por Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*. Valores significativos comparados ao controle ($p < 0,001$).

4.3 Avaliação da Atividade Antidepressiva: Teste da Suspensão de Cauda

O resultados decorrente do tratamento agudo por via intraperitoneal do polissacarídeo sulfato total (PST) extraído da *Gracilaria cornea* mostrou um aumento significante na dose de 5 mg/kg [PST5: $167,0 \pm 13,4$ (7), $p < 0,001$] quando comparado com o controle [cont.: $114,7 \pm 4,6$ (7)] (Figura 5).

Figura 5: Efeito dos PST (5 e 10 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos.



Os valores representam a média \pm EPM do número de head dips durante 5 minutos. Foram utilizados grupos de 8 animais. Para análise estatística foi utilizado ANOVA seguido por Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*. Valores significativos comparados ao controle ($p < 0,001$).

4.4 Avaliação da Atividade Anticonvulsivante: Teste de Convulsão Induzida por Estricnina

Neste teste foram avaliados o tempo de latência e o tempo de convulsão, em segundos. Os animais tratados com os PST nas doses de 5 e 10 mg/kg (i.p.) não alteraram a latência de convulsão [PST5: $142,3 \pm 12,6$ (6); PST10: $164,0 \pm 10,7$ (5), $p < 0,05$] em relação ao controle [cont.: $146,2 \pm 8,5$ (6)] (Tabela 2).

O parâmetro tempo de convulsão não foi alterado em nenhuma das doses de PST utilizada [PST5: $180,2 \pm 16,5$ (6); PST10: $222,6 \pm 31,37$ (5), $p < 0,05$] quando comparados ao controle [cont.: $163,3 \pm 8,0$ (6)] (Tabela 2).

Tabela 2 – Efeito do PST sobre o tempo de latência e o tempo de convulsão no teste de Convulsão Induzida por Estricnina em camundongos

Tratamento	Parâmetros	
	Tempo de latência (s)	Tempo de convulsão (s)
Controle	$146,2 \pm 8,5$	$163,3 \pm 8,0$
PST 5 mg/kg, i.p.	$142,3 \pm 12,6$	$180,2 \pm 16,5$
PST 10 mg/kg, i.p.	$164,0 \pm 10,7$	$222,6 \pm 31,37$

Os valores representam a média \pm EPM da atividade locomotora, *grooming* e *rearing*. Foram utilizados grupos de 8 animais. Para análise estatística foi utilizado ANOVA seguido por Turkey.. Valores significativos comparados ao controle ($p < 0,001$).

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, os efeitos do polissacarídeo sulfatado total extraído da *Gracilaria cornea* foram observados em vários modelos animais de comportamento, como campo aberto, placa perfurada, suspensão de cauda e convulsões induzidas por estriçnininas. Estes testes são modelos clássicos para *screening* de atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) e fornecem informações da atividade locomotora, ansiolítica, antidepressivas e anticonvulsivantes.

O teste de campo aberto é empregado para avaliar a atividade exploratória dos animais. A tendência natural do animal em um ambiente novo é a de explorá-lo, apesar do estresse e do conflito causado por este ambiente (MONTGOMERY, 1958). Dessa forma, a locomoção, o *rearing* e o *grooming* em roedores são os parâmetros comportamentais mais usados para descrever influências da vida ou da administração de drogas (ARAKAWA; IKEDA, 1991; REX, STEPHENS, FINK, 1996). Esse teste possibilita discutir a especificidade do efeito de uma droga, caso ela seja estimulante, sedativa, ansiolítica ou ansiogênica (LISTER, 1987).

Os resultados no teste de campo aberto mostram que somente o PST, na menor dose (5mg/kg, i.p), apresentou efeito de diminuir a atividade locomotora quando comparado ao controle ($41,0 \pm 2,3$). Dados na literatura demonstram que a redução espontânea dá uma indicação do nível de excitabilidade do SNC (MANSUR; MARTZ; CARLINI, 1971). E esta redução pode estar relacionada com a sedação resultante da depressão do SNC (OZTURK *et al.*, 1996; PEREZ *et al.*, 1998). E a atividade locomotora envolve principalmente ação do sistema dopaminérgico (Noronha, 2005).

Estudos com *rearing* tem sido focalizado como um aspecto de comportamento exploratório (JOHANSSON; AHLENIUS, 1998), Embora outros trabalhos relatem que agentes ansiolíticos diminuem o número de *rearing* (HUGHES, 1972; STOUT, 1994). Já o aumento de *grooming* é observado em roedores apreensivos (ARCHER, 1973), e várias pesquisas demonstraram que drogas ansiolíticas reduzem número de *grooming* no campo aberto (DUNN *et al.*, 1981; MOODY; MERALI; CRAWLEY, 1993; BARROS *et al.*, 1994). Neste estudo, foram observados, no teste de *rearing* e *grooming*, aumentos desses comportamentos apenas na maior dose (PST 10 mg/kg, i.p). Assim, podemos sugerir que ação do PST é dose dependente. Em

baixas doses essa substância teria um efeito depressor no SNC e em doses maiores um efeito excitante, porém sem aumento da locomoção.

O teste da placa perfurada foi estudado para explorar o potencial ansiolítico dos PST da *G. cornea*. Neste teste é medido o comportamento exploratório em roedores observando o número de vezes que o animal mergulha a cabeça nos orifícios da placa perfurada, sendo utilizada para avaliar as condições de ansiedade em animais (FILE; WARDILL, 1975). O resultado do estudo mostrou um aumento do número de mergulho nos orifícios dos animais tratados com a maior dose de PST (10 mg/kg, ip) quando comparado ao grupo controle ($26,1 \pm 0,9$). Nenhum efeito foi observado na menor dose.

Assim, nossos resultados sugerem que a PST (10 mg/kg, ip) apresenta ação ansiolítica e conseqüentemente apresenta um potencial terapêutico como fármaco para ansiedade.

Acredita-se que o estresse e a depressão são fenômenos inter-relacionados. O estresse é tipicamente implicado na etiologia das desordens depressivas ou como conseqüências dela (LLOYD, 1980; ANISMAN; ZACHARKO, 1982; BROWN; GERSHON, 1993; SHERRILL, et al., 1997). Os modelos animais de depressão são tipicamente baseados na exposição de animais a condições estressantes (situação ameaçadoras), a há vários testes específicos para medir as respostas comportamentais e psicológicas, como o da suspensão de cauda. Esses testes são bastante sencíveis e relativamente específicos para as maiorias das classes de drogas antidepressivas, incluindo, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores da MAO (monoamina oxidase) e os atípicos (STERU et al., 1985; DETKE; RICKELS; LUCKI, 1995; PORSOLT; ANTON; JALFRE, 1987).

No teste de suspensão da cauda foi observado que somente a menor dose (PST 5 mg/kg/ip) apresentou um aumento no tempo de imobilização do animal quando comparado ao grupo controle ($114,7 \pm 4,6$). De maneira geral os nossos resultados sugerem que a PST 5 mg/kg apresentou um efeito depressor, porém este resultado não pode ser afirmado tendo em vista que no teste de campo aberto a PST, nesta dose, apresentou uma diminuição na atividade locomotora e conseqüentemente um prejuízo motor do animal que interfere no seu comportamento para os teste antidepressivos.

A classificação dos modelos experimentais de epilepsias transformou-se drasticamente nos últimos 30 anos. Um dos catalisadores dessa mudança certamente foi o rápido

desenvolvimento da genética molecular, que modificou a visão científica a respeito das relações entre meio ambiente e código genético. Nesse sentido, existem várias classificações para os métodos experimentais utilizados em animais para avaliação de drogas anticonvulsivantes, como pentilenotetrazol (PTZ), bicuculina, pilocarpina e estriçnicina, entre outros.(MELLO *et al.*,1986; LÖSCHER, 2002; SMITH *et al.*, 2007).

As convulsões induzidas pela administração sistêmica da estriçnicina consistem apenas de extensões tônicas. A estriçnicina é um potente convulsivante e atua, principalmente como antagonista competitivo seletivo da inibição pós-sináptica mediada pela glicina. Sua principal ação é o aumento da excitabilidade reflexa da medula (GILMAN, 2003).

No teste de convulsão induzido por estriçnicina foi observado que o PST, em ambas as doses estudadas, não apresentou nenhum efeito protetor. Assim o estudo demonstra que o polissacarídeo extraído da *Gracilaria cornea* não apresenta atividade anticonvulsivante.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu concluir que os polissacarídeos sulfatados extraídos da *G. cornea* apresentam um efeito ansiolítico no Sistema Nervoso Central na maior dose (PST 10 mg/kg i.p.). Como também, observou-se que a Alga marinha *G. cornea* é desprovida de atividade anticonvulsivante.

Assim, um aprofundamento nos estudos com esses polissacarídeos sulfatados seria importante, pois poderia ser uma perspectiva para utilização na indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ALVES, T. M. A.; SILVA, A. F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T. S. M.; SMÂNIA, E. F. A.; SMÂNIA JÚNIOR, A.; ZANI, C. L. Biological screening of brazilian medicinal plants. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 2, n. 1, p. 367-373, 2000.

ANISMAN, H.; ZACHARKO, R. M. Depression: the predisposing influence of stress. **Behav. Brain. Sci.**, v. 5, p. 89-137, 1982.

ARAKAWA, O.; IKEDA, T. Apomorphine affect on single and paired rat open-field behavior. **Physiol. Behav.**, v. 50, p. 189-194, 1991.

ARCHER, J. Test for emotionality in rat and mice. A review. **Anim. Behav.**, v. 21, p. 205-235, 1973.

ASCHER, J. A.; COLE, J. O.; COLIN, J. N.; FEIGHNER, J. P.; FERRIS, R. M.; FIBIGER, H. C.; GOLDEN, R. N.; MARTIN, P.; POTTER, W. Z.; RICHELSON, E.; SULSER, F. Brupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. **J. Clin. Psychiatry**, v. 56, p. 395-401, 1995.

ASSREUY, A. M. S. GOMES, D. M.; SILVA, M. S. J. TORRES, V. M.; SIQUEIRA, R.C. L.; PIRES, A. F.; CRIDDLE, D. N.; ALENCAR, N. M. N.; CAVADA, B. S.; SAMPAIO, A. H.; FARIAS, W. R. L. Biological effects of a sulfated-polysaccharide isolated from the marine red algae *Champia feldmannii*. **Biol. Pharm. Bull.**, v.31, n.4, p.691-695, 2008.

BASLOW, M. H. **A study of toxins and other biological active substances of marine origin.** In: **Marine Pharmacology**. Baltimore, Wiliams & Wilkins. Co; 286 pp. 1969.

BARROS, H. M.; TANNHAUSER, S. L.; TANNHAUSER, M. A.; TANNHAUSER, M. The effect of GABAergic drugs on grooming behavior in the open field. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 74, p. 339-344, 1994.

BARROW, C.; SHAHIDI, F. **Marine nutraceuticals and functional foods**. New York, USA: CRC Press, 2008.

BIRD, C. J.; OLIVEIRA, E. C.; MCLACHLAN, J. *Gracilaria cornea*, the correct name for the western Atlantic alga hitherto known as *G. debilis* (Rhodophyta, Gigartinales). **Can. J. Bot.** v. 64, p. 2045-2051, 1986

BLUNDEN, G. Agricultural uses of seaweeds and seaweed extracts. In: **Seaweed Resources in Europe: Uses and potential**. MD Guiry and G. Blunden (eds.). John Wiley and sons. England., p. 65-94, 1991.

BORMANN, J. Electrophysiology of GABA_A and GABA_B receptor subtypes. **Trends Neurosci.**, v. 11, p. 112-116, 1988.

BOWERY, N. G. GABA_B receptor pharmacology. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 33, p. 109-147, 1993.

BROWN, A. S.; GERSHON, S. Dopamine and depression. **J. Neural Transm. Gen. Sect.**, v. 91, p. 75-109, 1993.

CÁSSARO, C. M. F.; DIETRICH, C. P. Distribution of sulfated mucopolysaccharides in invertebrates. **J. Biol. Chem.**, Bethesda, v. 252, n. 7, p. 2254-2261, 1977.

CEREZO, A. S. The carragenan system of *Gigartina skottsbergii* S. Et G. Part. I Studies on a fraction of k-carrageenan. **J. Chem. Soc.**, (C), p. 992-997, 1967.

CHOTIGEAT, W.; TONGSUPA, S.; SUPAMATAYA, K.; PHONGDARA, A. Effect of fucoidan on disease resistance of black tiger shrimp. **Aquaculture**, v. 233, p. 23-30, 2004.

CLARK, G.; KOSTER, A. G.; PERSON, D. W. **Psychopharmacology**, v. 20, p. 169-171, 1971.

COURA, C. O. Atividade antinociceptiva e antiinflamatória dos polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha *Gracilaria cornea* J. A. gardh. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 119p, 2011.

DAWES, C.J.; ORDUÑA-ROJAS, J.; ROBLEDO, D. Response of the tropical red seaweed *Gracilaria cornea* to temperature, salinity and irradiance. **J. Appl. Phycol.**, v.10, p. 419-425, 1999.

DETKE, M. J.; RICKELS, M.; LUCKI, I. Active behavior and rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. **Psychopharmacology**, v. 121, p. 66-72, 1995.

DUNN, A.J.; GUILD, A. L.; KRAMARCY, N. R.; WARE, M. D. Benzodiazepines decrease grooming in response to novelty but not ACTh or beta-endorphin. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 15, p. 605-608, 1981.

ESPINOZA-AVALOS, J.E.; HERNÁNDEZ-GARIBAY, E.; ZERTUCHE-GONZÁLEZ, J. A.; CASTILLO, M. E. M. Agar from two coexisting species of *Gracilaria* (Gracilariaceas) from the Mexican Caribbean. **Ciências Marinas**, v. 29, p. 211-218, 2003.

EVANS, D. L.; CHARNEY, D. S.; LEWIS, L.; GOLDEN, R. N.; GORMAN, J. M.; KRISHNAN, K. R., et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. **Biol. Psychiatry**, v. 58, n. 3, p. 175-189, 2005.

FARIA, P. C. S. Estrutura química de carragenanas e galactanas híbridas D/L isoladas de *Gymnogongrus griffithsia* (Gigartinales, Rhodophyta). Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.

FARIAS, W.R.L.; VALENTE, A.P.; PEREIRA, M. S.; MOURÃO, P. A. S. Structure and anticoagulant activity of sulfated galactans. Isolation of a unique sulfated galactan from the red alga *Botryocladia occidentalis* and comparison of its anticoagulant action with that of sulfated galactans. **J. Biol. Chem.**, v.275, n. 38, p.29299-29307, 2000.

FELDMAN, R. S.; MEYER, J. S. QUENZER, L. F. Catecholamines. In: _____ . **Principles of neuropsychopharmacology**. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, p. 277-344, 1997.

FERREIRA, S.H. **Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências., 2002.

FILE, S. E.; WARDILL, A. G. Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. **Psychopharmacology**, v. 44, p. 53-59, 1975.

FONSECA, R.J.C.; OLIVEIRA, S. N. M. C. G.; MELO, F. R.; PEREIRA, M. G.; BENEVIDES, N. M. B.; MOURÃO, P. A. S. Slight differences in sulfation of algal galactans account for differences in their anticoagulant and venous antithrombotic activities. **Thromb. Haemost.** v.99, n. 03, p.539-545, 2008.

GARAKANI, A. M. D; MATHEUS, S. J. M. D.; CHARNEY, D. S. M.D. Neurobiology of Anxiety. Disorders and Implications for treatment. **Mount Sinai J. Med.**, v.73, p. 941-949, 2006.

GILDENGER, A. G.; WHYTE, E. M.; DRAYER, R. A.; SORECA, I.; FAGIOLINI, A.; KILBOURNE, A. M.; et al. Medical burden in-life bipolar major depressive disorders. **Am. J. Geriatr. Psychiatry.**, v. 16, n. 3, p. 194-200, 2008.

GOODWIN, F. K.; BUNNEY, J. R. W. E. Depression following reserpine: are-evaluation. **Semin. Psychiatry**, v. 3, n. 4, p. 435-448, 1971.

GUZMÁN-URIÓSTEGUI, A.; ROBLEDO, D. Factors affecting sporulation of *Gracilaria cornea* (Gracilariales, Rhodophyta) carposporophytes from Yucatan, Mexico. **Hydrobiologia**, v. 398/399, p. 285-290, 1999.

GUIMARÃES, M; PLASTINO, E. M.; OLIVEIRA, E. C. The life history, reproduction and growth of *Gracilaria domingensis* (Gracilariales, Rhodophyta) from Brazil. **Botanica marina**, v. 42, p. 481-482, 1999.

HARDEN, E. A.; FALSHAW, R.; CARNACHAN, S. M.; KERN, E. R.; PRINCHARD, M. Virucidal activity of polysaccharide extracts from four algal species against herpes simplex virus. **Antiviral Res.**, v. 83, p. 282-289, 2009.

HUDSON, J. B.; KIM, J. H.; LEE, M. K.; DEWREEDE, R. E.; HONG, Y. K. Antiviral compounds in extracts of korean seaweed: evidence for multiplies activities. **J. Appl. Phycol.**, v. 10, n. 5, p. 427-434, 1998.

HUGHES, R. N. Chlordiazepoxide-modified exploration in rats. **Psychopharmacology**, v. 24, p. 462-469, 1972.

IRELAN, C.M.; COPP, B.R.; FOSTER, M.P.; MCDONALD, S.A.; RADISKY, D.C. & SWERSEY, J.C. Biomedical potential of marine natural products. In Attaway, D. H., Zaborsky, O. R. (eds). **Marine Biotechnology, Pharmaceutical and Bioactive Natural Products** v. 1, p. 1-43, 1993.

JOCA, S. R.; SKALISZ, L. L.; BEIJAMINI, V.; VITAL, M. A.; ANDREATINI, R. The antidepressive-like effect of oxcarbazepine: possible role of dopaminergic neurotransmission. **Eur. Neuropharmacol.**, v. 10, n. 4, p. 223-228, 2000.

JOHANSSON, C.; AHLENIUS, S. Evidence for the involvement 5-HT receptors in the mediation of exploratory locomotor activity in the rat. *J. Psychopharmacol.*, v. 3, p. 32-35, 1989.

KAPPUR, S.; MANN, J. J. Role of dopaminergic system of depression. *Biol. Psychiatry*, v. 32, n.1, p. 1-17, 1992.

KNOL, M. J.; TWISK, J. W.; BEEKMAN, A. T.; HEINE, R. J.; SNOEK, F. J.; POUWER, F. Depression as a risk factor for the onset type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, v. 49, n. 5, p. 837-845, 2006.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, v. 445, p. 894-902, 2008.

LAHAYE, M. Developments on gelling algal galactans, their structure and physicochemistry. *J. Appl. Phycol.*, v. 13, p. 597-652, 2001.

LEE, R.E. Phycology. **2th Ed. Cambridge University Press**, New York, N.Y. 10011-4211, USA, 1997.

LEITE, E. L.; MEDEIROS, M.G.L.; ROCHA, H. A. O.; FARIAS, G. G. M.; SILVA, L. F.; CHAVANTE, S. F.; ABREU, L. D.; DIETRICH, C. P.; NADER, H. B. Structure and pharmacological activitis of a sulfated xylofucoglucuronan from the alga *Spatoglossum schröderi*. *Plant. Sci.*, v. 132, n. 2, p. 215-228, 1998.

LEON, R. E. R. Experimental cultivation of an agarophyte alga: *Gracilaria cornea* in the northwest coast of venezuela. **In Cultivation of seaweed in Latin America** (E.C. Oliveira & N.Kautzky, eds) Workshop – Universidade de São Paulo/ International Foundation for Science, São Sebastião, p65-67, 1990.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, v. 29, p. 180-185, 1987.

LLOYD, C. Life events and depressive disorder s reviewed. Events as precipitating factors. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 37, p. 541-548, 1980.

LÖSCHER, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research.**, v. 50, p.105-123, 2002.

MANJI, H. K.; DREVETS, W. C.; CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nat. Med.**, v.7, p. 541-547, 2001.

MANSUR, J.; MARTZ, R. M.W.; CARLINI, E. A. Effect of acute and chronic administration of cannabis sativa and (-) 9- *trans* tetrahydrocannabinol on the behaviour of rats in open field arena. **Psychopharmacology**, v. 19, p. 338-397, 1971.

MARCIEL, J. S.; CHAVES, L. S.; SOUZA, B. W. S.; TEXEIRA, D. I. A.; FREITAS, A. L.P.; FEITOSA, J. P.A.; PAULA, R. C. M. Structural characterization of cold extracted fraction of soluble sulfated polysaccharides from red seaweed *Gracilaria birdiae*. **Carbohyd. Polym.**, v. 71, n. 4, p. 559-565, 2008.

MARTIN, P.; MASSOL, J.; COLIN, J. N.; LACOMBLEZ, L.; PUECH, A. J.; Antidepressant profile of brupropion and three metabolites in mice. **Pharmacopsychiatry**, v. 23, p. 187-194, 1990.

MATHEWS, M. B. Polyanionic proteoglycans. In: *Connective Tissue: Macromolecular Structure and Evolution*. Kleinzeller; Springer, G.F.; Witmann, H.G. (eds.). Berlin: Springer-Verlag, p.93-125, 1975.

McHUGH, D. J. **A guide to the seaweed industry**. FAO fisheries technical paper. Rome: FAO 2003.

MELLO, L.E.; BORTOLOTTI, Z.A.; CARVALHEIRO, E.A. Modelos experimentais de epilepsias. Uma Revisão. **Neurobiologia**, v. 49, p. 231-268. 1986.

MELO, M. R. S.; FEITOSA, J. P. A.; FREITAS, A. L. P.; PAULA, R. C. M. Isolation and characterization of soluble sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracilaria cornea*. **Carbohyd Polym.**, v. 49, n. 4, p. 491-498, 2002.

MIRANDA, G. E. C. Avaliação do impacto da exploração da alga agarófito *Gracilaria caudata* J. Agardh (Rhodophyta) no litoral do estado da Paraíba. **Dissertação de mestrado**. Universidade São Paulo. São Paulo. 160p, 2000.

MORANO, P. E.; BRIAND, X. Excessive Growth of Macroalgae: a symptom of envirometal disturbance. **Botanica Marina**, v. 39, 1991.

MONTGOMERY, K. C. The relationship between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, v. 48, p. 254-260, 1958.

MOODY, T. W.; MERALI, Z.; CRAWLEY, J. N. The effects of anxiolytics and other agents on rat grooming behavior. **Ann. NY. Acad. Sci.**, v. 90, p. 281-290, 1993.

NA, Y. S.; KIM, W. J.; KIM, S. M.; PARK, J. W.; LEE, S. M.; KIM, S. O. Purification, characterization and immune stimulant activity of a water-soluble polysaccharide isolated from *Capsosiphon fulvescens*. **Int Immunopharmacol.**, v. 10, p. 364-370, 2010.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002.

NORONHA, E. C. Ação de drogas agonistas e antagonistas dos sistemas colinérgicos e dopaminérgicos: estudo comportamental e neuroquímico em corpo estriado de rato. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 170p, 2006.

OLIVEIRA, E. C.; MIRANDA, G. E.C. Aspectos sociais e econômicos da exploração de algas marinhas no Brasil. **In: congresso latinoamericano de Ficologia**, v. 5, p. 138-156, 1998.

OLSON, R. GABA. In: DAVIS, K; CHARNEY, D.; COYLE, J.; NEMEROFF, C.; editors. **Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

OZTURK, Y.; AYDINI, S.; BEIS, R.; BASER, K. H. C.; BERBERROGLU, H. Effect of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extract on the central nervous system in mice. **Phytomedicine**, v. 3, p. 139-146, 1996.

PAINTER, T. J., in ASPINALL, G.O. (Ed.) **Algal polysaccharides**, Academic Press, New York, v. 2, p. 195-285, 1983.

PEREIRA, M.G.; BENEVIDES, N.M.B.; MELO, M.R.S.; VALENTE, A.P.; MELO, F.R.; MOURÃO, P.A.S. Structure and anticoagulant activity of a sulfated galactan from the red alga, *gelidium crinale*. Is there a specific structural requirement for the anticoagulant action? **Carbohydr. Res.**, Oxford, v. 340, n. 12, p. 2015-2023, 2005.

PEREZ, R. M. G.; PEREZ, J. A. L.; GARCIA, L. D. M.; SOSSA, H. M. Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* fruit. **J. Ethnopharmacol.**, v. 62, p. 43-48, 1998.

PHELPS, E. A.; LeDOUX, J. E. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. **Neuro**, v. 48, p. 175-187, 2005.

PORSOLT, R. D.; ANTON, N. B.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, v. 229, p. 327-336, 1987.

POST R. M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. **Am. J. Physiol.**, v. 149, p. 999-1010, 1992.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RAVEN P.H.; EVERT R. F.; EICHHORN, S. E. **Biologia vegetal**. 7 th ed. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 2007.

REX, A.; STEPHENS, D. N.; FINK, H. "anxiolytic" action of diazepam and abecarnil in a modified open field test. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 53, p. 1005- 1012. 1996.

ROCHA, H.A; FRANCO, C. R.; TRINDADE, E. S.; VEIGA, S. S.; LEITE, E. L.; NADER, H.B., et al. Fucan inhibits Chinese hamster ovary cell (CHO) adhesion to fibronectin by binding to the extracellular matrix. **Planta Medica**, v. 71, p. 628-633, 2005.

ROCHA DE SOUZA, M. A.; MARQUES, C. T.; DORE, C. M. G.; FERREIRA DA SILVA, F. R.; ROCHA, H. A. O.; LEITE, E. L. Antioxidant activities of sulphated polysaccharides from Brown and red seaweeds. **J. Appl. Phycol.**, v. 19, p. 153-160, 2007.

RODRIGUES, J. A. G.; VANDERLEI, E. S. O., QUEROZ, I.N.L.; QUINDERÉ, A.L.G.; BENEVIDES, N. M. B. Purificação e atividade anticoagulante de glicosaminoglicanos isolados da pele da carpa comum, *Cyprinus carpio*. **Rev. Ciênc. Agron.** V.40, n.3, p. 381-387, 2009a.

RODRIGUES, J.A.G.; TORRES, V.M.; ALENCAR, D.B.; SAMPAIO, A.H.; FARIAS, W.R.L. Extração e atividade anticoagulante dos polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha *Halymenia pseudofloresia*. **Rev. Ciênc. Agron.**, v. 40, n.2, p. 224-231, 2009b.

RODRIGUES, J.A.G.; VANDERLEI, E. S. O.; QUINDERÉ, A. L. G.; FONTES, B.P.; BENEVIDES, N. M. B. Polissacarídeos sulfatados isolados das clorofíceas *Caulerpa racemosa* e *Caulerpa cupressoides* – extração, fracionamento e atividade anticoagulante. **Acta. Sci. Biol. Sci.**, v. 32, n. 2, p. 113-120, 2010a.

RODRIGUES, J. A. G.; ARAÚJO, I. W. F.; PAULO, G. A.; BESSA, E. F.; LIMA, T. B.; BENEVIDES, N. M. B. Isolamento, fracionamento e atividade anticoagulante de iota-carragenanas da *Soliliera filiformis*. **Ciência Rural**, v. 40, n. 11, p. 2310-2316, 2010b.

ROSSETTI, Z. L.; LAI, M.; HMAIDAN, Y.; GESSA, G. L. Depletion of mesolimbic dopamine during behavioral despair: partial reversal by chronic imipramini. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 242, n. 3, p. 313-315, 1993.

RUPEREZ, P.; AHRAZEM, O.; LEAL, A. Potential antioxidant capacity of sulphated polysaccharides from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus*. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, p. 840-845, 2002.

SANGE, D. J. Animal models of anxiety and the screening and development of novel anxiolytic drugs in Boulton A, Barker G and Martin-Iverson M (eds.) **Neuromethods**, v.19, animal models in Psychiatry, II, 1991.

SHERRILL, J. T.; ANDERSON, B.; FRANK, E.; REYNOLDS, C.; TU, X. M.; PATTERSON, D.; RITENOUR, A.; KUPFER, D. J. Is life stress more likely to provoke depressive disorders in women than in men? **Depress Anxiety**, v. 6, n. 3, p. 395-405, 1997.

SINHA, R. P.; KLISCH, M.; GRONIGER, A.; HADER, D. P. Mycosporine-like amino acids in the marine red algae *Gracilaria cornea*: effects of UV and heat. **Environ. Exp. Bot.**, v.43, p. 33-43, 2000.

SILVILOTTI, L.; NISTRÌ, A. GABA receptor mechanisms in the central nervous system. **Prog. Neurobiol.**, v. 36, p. 35-92, 1991.

SMITH, M.; WILCOX, K.S.; WHITE, H.S. Discovery of antiepileptic drugs. Neurotherapeutics: The **J. Amer. Soc. Exper. Neurotherapeutics.**, v. 4, p.12-17, 2007.

SOUZA, B. M.; CERQUEIRA, J. T.; QUINTAS, M. A.; FERREIRA, A. C.; TEIXEIRA, J. A. VICENTE, A. A. Antioxidant Potential of Two Red Seaweeds from the Brazilian Coasts. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 59, p. 5589-5594, 2011.

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

SWINYARD, E. A.; BROWN, W. C.; GOODMAN, L.C. Comparative assay of antiepileptic drugs in mice and rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 106, p. 319-330, 1952.

SYNYTSYA, A.; KIM, W. J.; KIM, S.M.; POHL, R.; SYNYTSYA, A.; KVASNICKA, F. et. al. Structure and antimumor activity of fucoidan isolated from sporophyll of Korean seaweed *Undaria pinnatifida*. **Carbohydr. Polym.**, v. 81. p. 41-48, 2010.

SZE, P. **A biology to the algae**. New York: McGraw-Hill, 1997.

TALARICO, L.B.; PUJOL, C. A.; ZIBETTI, R. G. M.; FARIAS, P. C. S.; NOSEDA, M. D.; DUARTE, M. E. R. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. **Antiviral Res.**, v.66, n.2-3, p.103-110, 2005.

USOV, A. I. NMR Spectroscopy of red seaweed polysaccharides: agars, carragenanas and xylans. **Bot Mar**, v.27, p. 189-202, 1984.

WANG, Y.F; ZHANG, L.N; LI, Y.Q; HOU, X.H; ZENG, F.B. Correlation of structure to antitumor activities of five derivatives of a β -glucan from *Poria cocos* sclerotium. **Carboh. Res.**, v.339, n.15, p.2567-2574, 2004.

WIJESSEKARA, I.; KIM, S. K. Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitors from marine sources: Prospects in the pharmaceutical industry. **Marine Drugs**, v. 8, p. 1080-1093, 2010.

YE, H; WANG, K.; ZHOU, C.; LIU, J.; ZENG, X. Purification, antitumor and antioxidant activities in vitro of polysaccharides from the Brown seaweed *Sargassum pallidum*. **Food Chem.**, v. 111, p. 428-432, 2008.

YOKOYA, N. S.; OLIVEIRA, E. C. Temperature responses of economically important red algae and their potential for mariculture in Brazilian waters. **J. Appl. Phycol.**, v. 4, p.339- 345, 1992.

ZHOU, G.; SUN, Y.P; XIN, H.; ZHANG, Y.N; LI, Z.; XU, Z.H. In vivo antitumor and immunomodulation activities of different molecular weight lambda-carrageenans from *Chondrus ocellatus*. **Pharmacol. Res.**, v.50, n.1, p.47-53, 2004.