



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**LUANNY RAQUEL ARARIPE LACERDA**

**EFEITOS DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Erythrina velutina* EM  
PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS EM MODELO  
ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL**

**FORTALEZA-CE**

**2025**

LUANNY RAQUEL ARARIPE LACERDA

EFEITOS DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Erythrina velutina* EM  
PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS EM MODELO ANIMAL  
DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL

Dissertação submetida 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.

Orientadora: Profa. Dra. Silvânia Maria  
Mendes Vasconcelos.

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)

---

- L138e Lacerda, Luanny Raquel Araripe.  
Efeitos do extrato hidroalcoólico de Erythrina velutina em parâmetros comportamentais e neuroquímicos em modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível / Luanny Raquel Araripe Lacerda. – 2025.  
80 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.

1. depressão. 2. Erythrina. 3. estresse oxidativo. 4. memória. I. Título.

CDD 615.1

---

LUANNY RAQUEL ARARIPE LACERDA

EFEITOS DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Erythrina velutina* EM  
PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS EM MODELO ANIMAL  
DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL

Dissertação submetida 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.

Aprovada em: 25/09/25.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Fabiana Pereira Soares  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, saúde e coragem para enfrentar todos os desafios ao longo desta jornada.

Aos meus pais, Antonio Araripe e Gleiva Lacerda, pelo amor incondicional, todo o apoio e por tornarem todos os meus sonhos possíveis. Essa conquista também é de vocês.

À toda a minha família, em especial aos meus irmãos, Neilianny Carla, Elder Vieira, Luiza Elvira e Liandra Oliveira, pelo incentivo, carinho e por sempre estarem ao meu lado.

À minha orientadora, Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, por me acolher com generosidade e ter confiança em meu trabalho. Sou profundamente grata por sua paciência, competência e inspiração.

Meus sinceros agradecimentos às professoras convidadas que compõem a banca examinadora, Profa. Dra. Lissiana Aguiar e Profa. Dra. Fabiana Soares, por aceitarem meu convite para avaliar este trabalho e contribuírem com seu tempo e conhecimento para o aprimoramento desta pesquisa.

Às minhas amigas, Edna Fernandes, Carla Cunha, Pauliane Valeska e Vanessa Moura, pelo apoio, companheirismo e trocas de conhecimento que tornaram essa caminhada mais leve e possível, construindo laços que levarei por toda a vida.

Aos profissionais e membros do Laboratório Neuropsicofarmacologia, por toda a colaboração, e em especial ao professor Dr. Eduardo Ribeiro, por toda a disponibilidade, apoio, ensinamentos e sugestões ao longo deste trabalho e à Kátia Dias por toda ajuda técnica e conhecimentos 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.

Ao Centro de Estudos Farmacêuticos e Cosméticos (CEFAC) pela parceria e em especial à Profa. Dra. Kalyne Leal e Gladyane Santos, por toda a disponibilidade e suporte técnico fundamental para a preparação do extrato vegetal.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro que viabilizou a execução deste projeto.

E, por fim, a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para essa trajetória, minha sincera e profunda gratidão.

## RESUMO

A depressão é um transtorno multifatorial e altamente incapacitante, associado a limitações terapêuticas e a déficits cognitivos. O modelo de estresse crônico imprevisível (ECI) é amplamente utilizado para investigar potenciais tratamentos antidepressivos. *Erythrina velutina* Willd. possui vasto uso na medicina popular como sedativo e ansiolítico e carece de evidências experimentais em modelos animais de depressão. Este estudo investigou os efeitos comportamentais e neuroquímicos do extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* em camundongos *Swiss* machos submetidos ao ECI por 21 dias. Os animais foram expostos ao ECI por 21 dias e tratados com solução salina ou *E. velutina*, nas doses de 50 mg/kg (EV50) e 100 mg/kg (EV100), v.o. por 7 dias, do 15º ao 21º dia. Foram realizados os testes de campo aberto, suspensão de cauda, labirinto em Y, esquiva passiva e reconhecimento de objetos, além da avaliação de peso corporal e dosagem de glutathiona reduzida (GSH) em áreas cerebrais como córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado. O protocolo de ECI induziu comportamento depressivo-símile, confirmado pelo aumento da imobilidade no teste de suspensão de cauda e pela redução de *rearing* no campo aberto. O tratamento com EV100 reduziu a imobilidade no teste de suspensão de cauda, sugerindo efeito antidepressivo, mas esteve associado a pior desempenho no labirinto em Y, sem efeitos consistentes nos demais parâmetros cognitivos. Quanto aos níveis de GSH, o extrato não promoveu reduções em nenhuma condição experimental, sugerindo ausência de efeitos prejudiciais e possível modulação dependente do estresse. Além disso, observou-se aumento do peso dos camundongos associado ao tratamento nas duas doses. Conclui-se que, nas condições avaliadas, o extrato hidroalcoólico de *E. velutina* apresentou efeitos dependentes da dose e do contexto experimental, com a maior dose sugerindo potencial efeito antidepressivo, sem comprometer de forma consistente os parâmetros cognitivos, mantendo os níveis de GSH e promovendo aumento de peso. Esses resultados iniciais fornecem evidências inéditas sobre o potencial terapêutico da espécie em um modelo validado de depressão, reforçando a necessidade de estudos adicionais para esclarecer seus mecanismos de ação.

**Palavras-chave:** depressão; *Erythrina*; estresse oxidativo; memória.

## ABSTRACT

Effects of the hydroalcoholic extract of *Erythrina velutina* on behavioral and neurochemical parameters in an animal model of depression induced by unpredictable chronic stress

Depression is a multifactorial and highly disabling disorder, associated with therapeutic limitations and cognitive deficits. The chronic unpredictable stress (CUS) model is widely used to investigate potential antidepressant treatments. *Erythrina velutina* Willd. is traditionally used in folk medicine as a sedative and anxiolytic, yet lacks experimental evidence in animal models of depression. This study investigated the behavioral and neurochemical effects of the hydroalcoholic extract of *Erythrina velutina* in male Swiss mice subjected to CUS for 21 days. The animals were exposed to CUS and treated with either saline or *E. velutina* at doses of 50 mg/kg (EV50) and 100 mg/kg (EV100), orally, for seven days (from day 15 to day 21). Behavioral assessments included the open field, tail suspension, Y-maze, passive avoidance, and object recognition tests, in addition to body weight monitoring and quantification of reduced glutathione (GSH) levels in the prefrontal cortex, hippocampus, and striatum. The CUS protocol induced depressive-like behavior, confirmed by increased immobility in the tail suspension test and reduced rearing in the open field. Treatment with EV100 reduced immobility time, suggesting an antidepressant-like effect, but was associated with impaired performance in the Y-maze, with no consistent effects on other cognitive parameters. Regarding GSH levels, the extract did not cause reductions under any experimental condition, suggesting the absence of deleterious effects and a possible stress-dependent modulation. Additionally, an increase in body weight was observed in mice treated with both doses. In conclusion, under the evaluated conditions, the hydroalcoholic extract of *E. velutina* produced dose- and context-dependent effects, with the higher dose indicating potential antidepressant activity without consistently impairing cognitive performance, while maintaining GSH levels and promoting weight gain. These initial findings provide novel evidence of the species' therapeutic potential in a validated model of depression, reinforcing the need for further studies to elucidate its mechanisms of action.

**Keywords:** depression; *Erythrina*; oxidative stress; memory.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Hipóteses e aspectos envolvidos na fisiopatologia da depressão .....	16
<b>Figura 2</b> – Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e sua regulação por retroalimentação negativa .....	17
<b>Figura 3</b> – Efeitos nocivos da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs).20	
<b>Figura 4</b> – Representação ilustrativa das estruturas cerebrais envolvidas na depressão .....	23
<b>Figura 5</b> – <i>Erythrina velutina</i> Willd. (Fabaceae) .....	28
<b>Figura 6</b> – Desenho experimental .....	39
<b>Figura 7</b> – Representação ilustrativa do aparato do teste de campo aberto .....	40
<b>Figura 8</b> – Representação ilustrativa do teste de suspensão de cauda .....	41
<b>Figura 9</b> – Representação ilustrativa do labirinto em Y.....	42
<b>Figura 10</b> – Representação figurativa do aparato do teste de esquiiva passiva.....	43
<b>Figura 11</b> – Representação esquemática do teste de reconhecimento de objetos .....	44
<b>Figura 12</b> – Perfil cromatográfico do extrato hidroalcoólico de folhas de <i>E. velutina</i> , obtido por CLAE-DAD a 278 nm.....	47
<b>Figura 13</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a atividade exploratória a partir do número de <i>crossings</i> , <i>rearings</i> e <i>groomings</i> no teste de campo aberto em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível	49
<b>Figura 14</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre o comportamento depressivo-símile no teste de suspensão de cauda em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível .....	50
<b>Figura 15</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória de trabalho no teste de labirinto em Y em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível .....	51
<b>Figura 16</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória aversiva de curto prazo no teste de esquiiva passiva em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível .....	52
<b>Figura 17</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória de reconhecimento no teste de reconhecimento de objetos em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível .....	53
<b>Figura 18</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a variação de peso em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível .....	54
<b>Figura 19</b> – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre os níveis de glutatona	

reduzida nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível..... 56

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Cronograma de eventos estressores aplicados ao longo do protocolo de estresse crônico imprevisível .....	37
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CE	Corpo Estriado
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPF <sub>DL</sub>	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
DTNB	Ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
EPM	Erro Padrão da Média
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
EV	Extrato hidroalcoólico de <i>E. velutina</i>
EV50	Extrato hidroalcoólico de <i>E. velutina</i> 50 mg/kg
EV100	Extrato hidroalcoólico de <i>E. velutina</i> 100 mg/kg
FT	Teor de fenóis totais
GC	Glicocorticóides
GSH	Glutathiona reduzida
HC	Hipocampo
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
MDA	Malondialdeído
PVN	Núcleo Paraventricular
RGs	Receptores de Glicocorticoides
RM <sub>s</sub>	Receptores de Mineralocorticoides
SNC	Sistema Nervoso Central
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TCA	Ácido Tricloroacético
TNB	2-nitro-5-mercaptobenzoato
TSC	Teste de Suspensão de Cauda
v.o	via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>1.1 Depressão</b> .....	14
<b>1.2 Fisiopatologia da depressão</b> .....	15
<i>1.2.1 Disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal induzida pelo estresse</i> .....	16
<i>1.2.2 Estresse oxidativo</i> .....	18
<i>1.2.3 Estresse crônico e déficits cognitivos</i> .....	20
<i>1.2.4 Áreas cerebrais envolvidas</i> .....	22
<b>1.3 Modelos animais de depressão</b> .....	23
<i>1.3.1 Modelo de estresse crônico imprevisível (ECI)</i> .....	23
<b>1.4 Tratamentos farmacológicos da depressão</b> .....	24
<b>1.5 Família Fabaceae</b> .....	25
<b>1.6 Gênero <i>Erythrina</i> L</b> .....	26
<b>1.7 <i>Erythrina velutina</i> Willd.</b> .....	27
<b>2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA</b> .....	31
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	33
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	33
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	33
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	34
<b>4.1 Animais</b> .....	34
<b>4.2 Preparo do extrato hidroalcoólico de <i>E. velutina</i></b> .....	34
<b>4.3 Padronização e caracterização fitoquímica do extrato</b> .....	36
<i>4.3.1 Determinação do teor de fenóis totais (FT) por espectrofotometria</i> .....	36
<i>4.3.2 Análise do teor de fenóis por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD)</i> .....	36
<b>4.4 Modelo de Depressão Induzido por Estresse Crônico Imprevisível (ECI)</b> .....	36
<b>4.5 Desenho Experimental</b> .....	37
<b>4.6 Testes Comportamentais</b> .....	39
<i>4.6.1 Teste de Campo Aberto</i> .....	39
<i>4.6.2 Teste de Suspensão de Cauda (TSC)</i> .....	40
<i>4.6.3 Teste de Labirinto em Y (Y-Maze)</i> .....	41
<i>4.6.4 Teste de Esquiva Passiva</i> .....	42
<i>4.6.5 Teste de Reconhecimento de Objetos</i> .....	43

<b>4.7 Avaliação do peso dos animais .....</b>	<b>44</b>
<b>4.8 Testes neuroquímicos .....</b>	<b>44</b>
<b>4.8.1 Eutanásia e coleta de amostras.....</b>	<b>44</b>
<b>4.8.2 Determinação de parâmetros de estresse oxidativo.....</b>	<b>45</b>
<b>4.8.2.1 Determinação da concentração de glutathiona reduzida (GSH) .....</b>	<b>45</b>
<b>4.9 Análise Estatística .....</b>	<b>45</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Caracterização do extrato hidroalcoólico de folhas de <i>E. velutina</i> .....</b>	<b>47</b>
<b>5.2 Avaliação comportamental .....</b>	<b>47</b>
<b>5.2.1 Efeitos da administração de EV50 e EV100 no teste de campo aberto.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2.2 Efeitos da administração de EV50 e EV100 no comportamento depressivo-símile .....</b>	<b>50</b>
<b>5.2.3 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na memória de trabalho através do teste de labirinto em Y (Y-Maze).....</b>	<b>51</b>
<b>5.2.4 Efeitos da administração de EV50 e EV100 memória aversiva de curto prazo no teste de esQUIVA passiva.....</b>	<b>52</b>
<b>5.2.5 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na memória de reconhecimento .....</b>	<b>53</b>
<b>5.3 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na variação de peso dos animais.....</b>	<b>54</b>
<b>5.4 Avaliação neuroquímica .....</b>	<b>55</b>
<b>5.4.1 Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre parâmetros de glutathiona reduzida (GSH) .....</b>	<b>55</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>6.1 Limitações.....</b>	<b>64</b>
<b>6.2 Perspectivas futuras.....</b>	<b>64</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA).....</b>	<b>80</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Depressão

A depressão é um transtorno mental prevalente e incapacitante, caracterizado por alterações persistentes no humor, cognição e comportamento. Sua manifestação clínica é ampla, variando em intensidade e sintomatologia entre os indivíduos, incluindo humor deprimido, anedonia, alterações no sono e no apetite, fadiga, dificuldades de concentração, sentimentos de culpa ou inutilidade e, em casos mais graves, pensamentos suicidas (American Psychiatric Association, 2024). Para orientar o diagnóstico e a classificação clínica, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) descreve critérios específicos de gravidade e duração, diferenciando os subtipos do transtorno (American Psychiatric Association, 2022).

O desenvolvimento da depressão resulta de uma interação complexa de aspectos sociais, psicológicos e biológicos, sendo influenciada por uma série de fatores de risco, como histórico familiar de doenças crônicas, baixo nível socioeconômico, exposição a eventos estressores ao longo da vida e ausência de apoio social. Experiências adversas, como desemprego, luto ou traumas psicológicos, também aumentam a vulnerabilidade ao transtorno. Além disso, a própria depressão pode intensificar o estresse e o isolamento social, agravando tanto a condição clínica quanto acarretando prejuízos para a qualidade de vida da pessoa afetada (OMS, 2023; Razzak; Harbi; Ahli, 2019).

Transtornos mentais, como o transtorno depressivo maior, elevam o risco de desenvolvimento de múltiplas doenças crônicas, incluindo distúrbios cardiovasculares, câncer, diabetes mellitus e doenças respiratórias. A associação da depressão com comorbidades também está relacionada a pior prognóstico e aumento da mortalidade em diversas condições. Por sua vez, pessoas com essas doenças também podem sofrer de depressão devido às dificuldades associadas ao manejo dessas enfermidades. Além disso, a presença de sintomas depressivos está associada à menor adesão a tratamentos médicos, como observado em pacientes com diabetes mellitus, tumores cerebrais e câncer de mama, nos quais há maior risco de tratamentos não realizados conforme as diretrizes clínicas (Gold *et al.*, 2020; OMS, 2023).

Embora a prevalência varie de acordo com a região e o país, trata-se de um transtorno comum em todo o mundo (Gold *et al.*, 2020). Em 2019, estimou-se que aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo sofreram do transtorno, correspondendo

em torno de 5% da população adulta (OMS, 2023). A depressão é observada de forma mais frequente em mulheres, com prevalência aproximadamente 50% maior em comparação aos homens. Além disso, pessoas com depressão correm maior risco de suicídio, que constituiu a terceira principal causa de mortalidade entre jovens de 15 a 29 anos no ano de 2023 e resulta em mais de 720.000 óbitos anualmente (OMS, 2025).

No Brasil, a depressão se caracteriza como um transtorno altamente prevalente na população (Brito *et al.*, 2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), o país apresenta a maior taxa de prevalência de depressão na América Latina, estimada em 5,8%, superior à média mundial, além de ocupar a segunda maior taxa de incapacidade ocasionada pelo transtorno no continente (Opas, 2018). Além disso, a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%, o que reflete a proporção de indivíduos que já desenvolveram o transtorno em algum momento da vida. Na atenção primária à saúde, a taxa de prevalência do transtorno é de 10,4%, incluindo casos isolados ou associados com comorbidades (Brasil, 2020). Esse cenário evidencia que o enfrentamento da depressão ainda representa um importante desafio para a saúde pública no país.

## **1.2 Fisiopatologia da depressão**

Diversas teorias buscam elucidar a gênese da depressão, abordando influências genéticas, fatores psicológicos, ambientais e biológicos, tendo em vista que sua etiologia é multifatorial (Otte *et al.*, 2016). As principais teorias incluem a hipótese monoaminérgica, disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), hipótese inflamatória ou de citocinas, teoria da neuroplasticidade reduzida e a hipótese de influência sistêmica, entre outros aspectos que estão representados na Figura 1. No entanto, nenhuma dessas propostas, isoladamente, consegue elucidar integralmente os mecanismos patológicos envolvidos no transtorno depressivo maior (Cui *et al.*, 2024). Este estudo investiga os efeitos da desregulação do eixo HHA, ocasionando alterações de estresse oxidativo e disfunção executiva envolvidas no mecanismo de depressão.

**Figura 1** – Hipóteses e aspectos envolvidos na fisiopatologia da depressão



Fonte: Elaborado pela autora, com base em Cui *et al.* (2024).

### 1.2.1 Disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal induzida pelo estresse

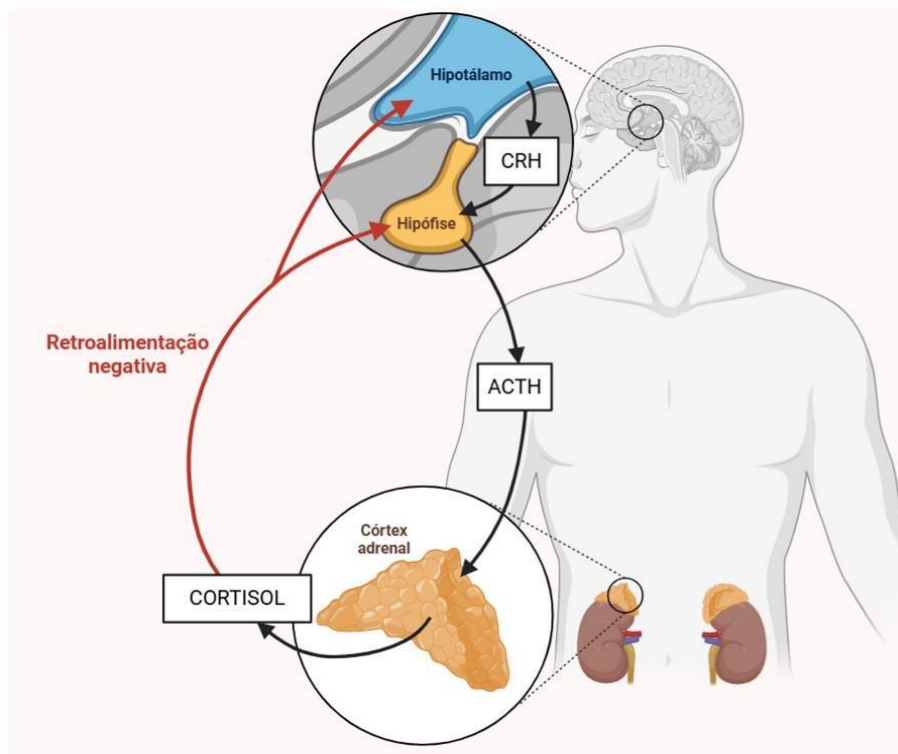
Os estímulos estressantes desempenham um papel-chave na origem da depressão e seu impacto no cérebro é mediado principalmente por secreções adrenocorticais. Os glicocorticóides (GC), sendo o cortisol em seres humanos e a corticosterona na maioria dos roedores de laboratório, são responsáveis por regular diversas funções cerebrais, como a sobrevivência neuronal, formação de memórias e controle das emoções (Ferrari; Villa, 2016; Yu; Holsboer; Almeida, 2008).

Episódios agudos de estresse podem aumentar temporariamente a excitabilidade em áreas límbicas associadas ao estado de alerta, enquanto o estresse crônico pode causar danos no cérebro, mediados principalmente pela ação dos GC. A exposição repetida e prolongada aos GCs compromete a estrutura neuronal, como perda de dendritos e sinapses, além de suprimir a neurogênese e a plasticidade, principalmente no hipocampo, que pode estar associado aos prejuízos cognitivos observados na depressão (Joels *et al.*, 2007; Lucassen *et al.*, 2010; Mirescu; Gould, 2006).

Em condições fisiológicas normais, a ativação do eixo HHA ocorre quando o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise

anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e que, por sua vez, induz a produção de cortisol pelo córtex adrenal (Yu; Holsboer; Almeida, 2008). Após essa resposta, o organismo utiliza mecanismos de retroalimentação negativa para restabelecer a homeostase (Figura 2). O cortisol circulante se liga a receptores de glicocorticoides (RGs) localizados no hipocampo, no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e na hipófise, inibindo a liberação adicional de CRH e ACTH e normalizando a atividade do eixo, controlando assim a atividade do eixo HHA (Cowen, 2010; Menke, 2024).

**Figura 2** – Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e sua regulação por retroalimentação negativa



Em resposta ao estresse, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este, por sua vez, induz a liberação de cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol circulante atua sobre receptores de glicocorticoides no hipocampo, no hipotálamo e na hipófise, promovendo inibição da liberação de CRH e ACTH, restaurando a homeostase. Setas pretas: vias de ativação hormonal do eixo HHA. Setas vermelhas: retroalimentação negativa mediada pelo cortisol. Fonte: Elaborado pela autora, feito através do Biorender (2025).

No entanto, na depressão, o sistema de autorregulação pode estar comprometido. O hipocampo, uma das principais regiões com alta densidade de RGs exerce uma função inibitória sobre o hipotálamo, porém, no estresse crônico há enfraquecimento dessa inibição, com a atrofia de dendritos e supressão da neurogênese, associadas à dessensibilização dos

RGs, o que compromete o *feedback* negativo do eixo HHA, levando ao favorecimento da hiperatividade do eixo HHA (Joels *et al.*, 2007; Pariante; Lightman, 2008).

Além disso, a inflamação sistêmica pode reduzir ainda mais a responsividade desses receptores, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica e intensificando a entrada de cortisol e mediadores inflamatórios no sistema nervoso central (SNC). O que contribui para a manutenção de níveis elevados de cortisol, exacerbando os efeitos deletérios sobre o cérebro, especialmente em estruturas envolvidas na regulação emocional e cognitiva (Ferrari; Menke, 2024; Pariante; Lightman, 2008; Villa, 2016).

Como resultado, a desregulação do eixo HHA pode contribuir para sintomas clínicos clássicos da depressão, como fadiga, alterações no sono e no apetite, prejuízos cognitivos e anedonia. Esses sintomas refletem não apenas os efeitos disfuncionais do cortisol sobre o SNC, mas também sobre os efeitos sistêmicos, sobretudo sobre o metabolismo energético e endócrino, que influenciam diretamente o estado clínico do indivíduo (Pariante; Lightman, 2008). Além disso, evidências indicam que essa desregulação pode ser programada por experiências adversas na infância, resultando em alterações neurobiológicas persistentes que aumentam a vulnerabilidade ao transtorno depressivo (Pariante; Lightman, 2008).

Estudos experimentais em animais indicam que a secreção excessiva de cortisol pode favorecer a neurotoxicidade, especialmente no hipocampo (Eachus; Ryu, 2024). Esses efeitos neurotóxicos estão associados a prejuízos cognitivos, principalmente na memória episódica e de trabalho, funções que são dependentes da integridade do hipocampo e do córtex pré-frontal dorsolateral, respectivamente (Eachus; Ryu, 2024; Woo *et al.*, 2021). Alterações nessas regiões, como a atrofia do hipocampo e a redução da plasticidade sináptica, estão entre os principais mecanismos relacionados a esses déficits, que podem persistir mesmo em fases de remissão clínica. Além disso, a disfunção da via hipocampo-pré-frontal, bastante sensível ao estresse, compromete a regulação cognitiva e emocional, favorecendo prejuízos em memória de trabalho (Eachus; Ryu, 2024; Woo *et al.*, 2021).

### ***1.2.2 Estresse oxidativo***

Evidências crescentes apontam que processos inflamatórios, neurodegenerativos e o estresse oxidativo desempenham um papel central na fisiopatologia da depressão. Uma das principais causas de alterações estruturais e funcionais do SNC na depressão, o estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade de resposta antioxidante (Figura 3) (Bhatt; Nagappa; Patil, 2020).

Em condições fisiológicas, há equilíbrio entre os sistemas oxidantes e antioxidantes. A inflamação crônica e a disfunção mitocondrial favorecem a produção excessiva de EROs, radicais altamente reativos, que quando não são neutralizados pelos sistemas antioxidantes, interagem com macromoléculas celulares como lipídios, proteínas e DNA, causando oxidação em massa de proteínas e peroxidação lipídica, levando à degeneração celular, dano oxidativo e declínio de funções fisiológicas (Viebahn-Haensler; León-Fernández, 2024; Xu; Pang; Fan, 2025).

O cérebro é mais suscetível aos danos causados pelo aumento de EROs em relação a outros órgãos, pois, devido a sua alta taxa metabólica, é um grande consumidor de oxigênio e rico em lipídios oxidáveis. Assim, o desequilíbrio entre esses sistemas leva à desregulação das funções cerebrais, afetando a neurotransmissão, a neuroplasticidade e contribuindo para a inflamação cerebral, convergindo para processos de disfunção sináptica e perda neuronal, aspectos relacionados à depressão (Bhatt; Nagappa; Patil, 2020).

Marcadores bioquímicos da atividade oxidativa e antioxidante podem fornecer informações para avaliar o envolvimento do estresse oxidativo em modelos experimentais na depressão. Entre os marcadores da atividade oxidativa, é válido citar o malondialdeído (MDA), um produto da peroxidação lipídica, e o nitrito, um indicador direto da produção de óxido nítrico (NO), enquanto um importante marcador da atividade antioxidante é a glutatona reduzida, sendo o principal antioxidante endógeno (Bajpai *et al.*, 2014; Bhatt; Nagappa; Patil, 2020).

Dentre os marcadores citados, a glutatona reduzida (GSH), merece destaque pela sua ampla atuação na defesa celular e pela forte correlação com a integridade neuronal. Assim, atua neutralizando EROs e nitrogênio e regenerando outros antioxidantes intracelulares e sua redução acentua a vulnerabilidade do cérebro ao estresse oxidativo, especialmente em regiões de alta demanda metabólica, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Estudos recentes demonstram que a depleção de GSH está associada à atrofia neuronal, neuroinflamação e comprometimento de funções cognitivas, reforçando seu papel como marcador sensível de dano oxidativo e alvo terapêutico potencial em distúrbios neuropsiquiátricos (Poladian *et al.*, 2023; Hashimoto *et al.*, 2023).

**Figura 3** – Efeitos nocivos da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs)

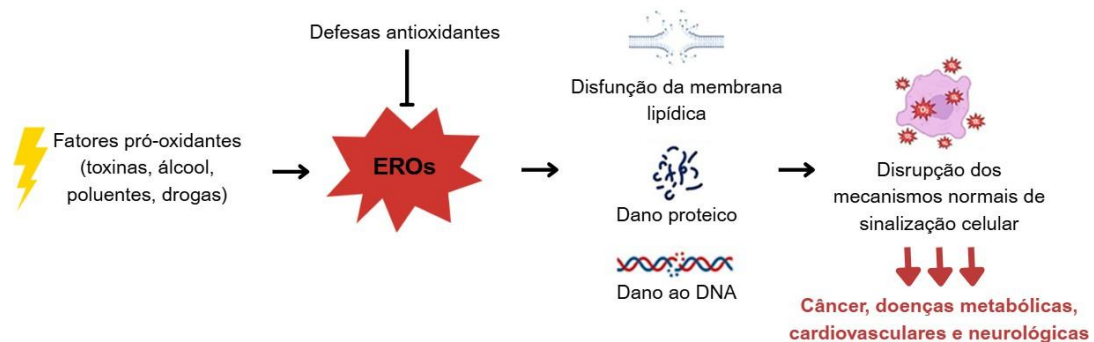


Ilustração de fatores pró-oxidantes que induzem a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). As defesas antioxidantes atuam na sua neutralização para prevenir danos celulares. Quando esse equilíbrio é rompido, ocorre disfunção da membrana lipídica, oxidação de proteínas e dano ao DNA, contribuindo para doenças como câncer, distúrbios metabólicos, cardiovasculares e neurológicos. Fonte: Adaptado de Correia *et al.* (2023), sob licença CC BY 4.0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951986/>. Alterações realizadas na organização visual e tradução dos termos.

### 1.2.3 Estresse crônico e déficits cognitivos

Tanto o estresse quanto a memória são processos essenciais à adaptação e à sobrevivência, moldados ao longo da evolução e presentes no cotidiano humano. A interação entre esses dois sistemas é complexa e depende de variáveis como contexto, experiências anteriores e fase da memória envolvida (formação, consolidação ou recuperação). Embora o estresse, em níveis agudos e controlados, possa até favorecer a memória, sua exposição prolongada, como ocorre em situações de estresse crônico, tende a produzir efeitos deletérios, especialmente sobre funções cognitivas, como atenção e memória (Sousa Júnior *et al.*, 2021; Wingenfeld; Wolf, 2011).

Esse comprometimento está relacionado à ativação persistente do eixo HHA, que quando desregulada, afeta negativamente regiões cerebrais cruciais para os processos mnemônicos, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Assim, a resposta prolongada ao estresse pode estar envolvida no desenvolvimento de condições psicopatológicas, como a depressão grave e as alterações cognitivas observadas nesse transtorno, em especial déficits de memória autobiográfica e de trabalho (Lei *et al.*, 2025; Sousa Júnior *et al.*, 2021).

Os déficits mnemônicos observados na depressão decorrem, em grande parte, da vulnerabilidade do hipocampo aos efeitos neurotóxicos da exposição prolongada ao cortisol. A redução do volume hipocampal e a inibição da neurogênese adulta nessa região já foram

amplamente demonstradas tanto em pacientes deprimidos quanto em modelos animais submetidos ao estresse crônico (Malykhin *et al.*, 2010; Sheline *et al.*, 1996; Wen *et al.*, 2022). Tais alterações estruturais contribuem para prejuízos no desempenho em tarefas de reconhecimento, aprendizagem e memória espacial (Sousa Júnior *et al.*, 2021).

Além do hipocampo, o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), envolvido em funções executivas e memória de trabalho, apresenta hipoatividade em estados depressivos, contribuindo para déficits em atenção, planejamento e tomada de decisão (Chang *et al.*, 2011). A disfunção paralela da amígdala contribui para um viés mnemônico negativo, frequentemente relatado em pacientes deprimidos, que tendem a recuperar memórias negativas com maior facilidade e apresentar menor sensibilidade a estímulos positivos (Sousa Júnior *et al.*, 2021). O córtex subgenual, por sua vez, ligado à modulação do afeto, apresenta redução de perfusão e volume na depressão, e sua hiperatividade durante episódios de tristeza parece estar associada à hipoatividade do córtex pré-frontal, um padrão que se reverte com a melhora clínica (Drevets *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999).

Esses achados estruturais e funcionais ajudam a explicar os déficits cognitivos observados em pacientes com transtorno depressivo maior, especialmente em domínios como memória de trabalho, atenção, aprendizagem, velocidade de processamento e memória de longo prazo (Ahern; Semkowska, 2017; Snyder, 2013; Zuckerman *et al.*, 2018). Tais disfunções podem comprometer a formulação de ideias, o raciocínio lógico e a recordação de informações, além de contribuírem para sintomas típicos do transtorno, como ruminação, autorreferências negativas e sensação de inutilidade. Em casos mais graves, podem surgir manifestações psicóticas, como delírios de culpa, ruína ou perseguição e alucinações auditivas (Marazziti *et al.*, 2010; Wen *et al.*, 2022).

Além disso, o desequilíbrio do eixo HHA, marcado pela hipercortisolemia, contribui de forma significativa para esse cenário de disfunção cognitiva. Sabe-se que níveis elevados de cortisol estão associados a pior desempenho em tarefas de memória verbal e visual (Campbell; MacQueen, 2004). Tais achados destacam a importância da regulação neuroendócrina para a integridade dos processos cognitivos.

Do ponto de vista teórico, o modelo cognitivo de Beck (1967) propõe que distorções cognitivas e interpretações negativas sobre si, o mundo e o futuro desempenham papel central na etiologia e no curso da depressão. Complementando, Bower (1981) introduziu o modelo de rede associativa do afeto, sugerindo que estados emocionais ativam redes de memória congruentes com o humor, facilitando o acesso a conteúdos negativos. Esse mecanismo pode fortalecer vieses cognitivos e prejudicar o funcionamento da memória em

contextos emocionalmente negativos (LeMoult; Gotlib, 2019).

Mesmo após a remissão clínica dos sintomas afetivos, muitos pacientes continuam a apresentar déficits em diferentes domínios cognitivos, sobretudo na memória de longo prazo. Estudos indicam que pacientes recuperados da depressão tendem a recordar eventos negativos com maior vívida intensidade, enquanto memórias positivas são acessadas com menor frequência e riqueza. Tais déficits podem representar traços duradouros do transtorno, reforçando a ideia de que a recuperação completa deve considerar não apenas o humor, mas também a função cognitiva (Marazziti *et al.*, 2010; Werner-Seidler; Moulds, 2012; Wilson; Gregory, 2018).

Portanto, compreender os mecanismos que conectam estresse, memória e depressão é essencial para o avanço das estratégias diagnósticas e terapêuticas. O reconhecimento dos déficits cognitivos como um núcleo persistente da depressão pode permitir intervenções mais precisas, que envolvam não apenas o alívio dos sintomas afetivos, mas também a reabilitação das funções executivas e mnemônicas (Chakrabarty; Hadjipavlou; Lam, 2016).

#### ***1.2.4 Áreas cerebrais envolvidas***

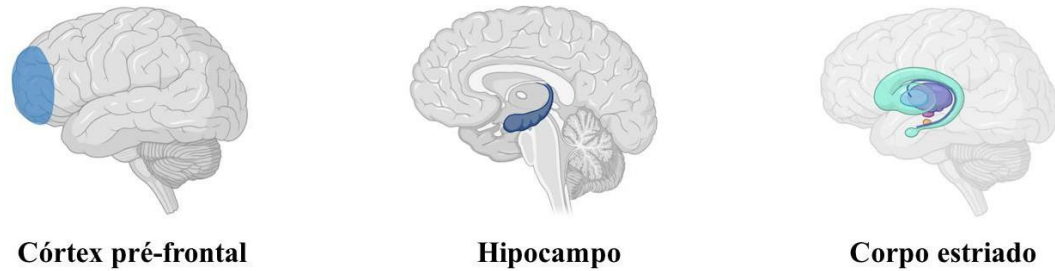
Na depressão, há alterações estruturais e funcionais em diversas regiões cerebrais. Entre as áreas cerebrais na sintomatologia deste transtorno, estão o córtex pré-frontal, o hipocampo e o corpo estriado (Figura 4), que participam da integração de processos emocionais, cognitivos e motivacionais (Mayur *et al.*, 2012).

Nesse contexto, o córtex pré-frontal apresenta metabolismo reduzido na depressão, o que está associado a prejuízos na comunicação com o hipocampo, região-chave para a consolidação da memória e para o processamento de experiências emocionais. Essas disfunções contribuem para déficits cognitivos, como problemas na tomada de decisão, menor controle emocional e maior reatividade a estímulos negativos (Rigucci *et al.*, 2010). No hipocampo, também há alterações significativas, como a redução do volume, atribuído à neurotoxicidade induzida por estresse crônico e exposição prolongada ao cortisol (Bremner *et al.*, 2002).

Já o corpo estriado apresenta disfunções nos sistemas de motivação, resposta motora e, principalmente, nos mecanismos de recompensa a estímulos positivos, o que pode estar relacionado ao sintoma de anedonia (Remijnse *et al.*, 2009; Schlaepfer *et al.*, 2008). Além das áreas citadas, também ocorrem alterações no cíngulo anterior, amígdala, ínsula e

tálamo, o que reforça que a depressão envolve disfunções em redes cerebrais amplas, envolvendo equilíbrio emocional e motivação (Mayur *et al.*, 2012).

**Figura 4** – Representação ilustrativa das estruturas cerebrais envolvidas na depressão



Fonte: Elaborado pela autora, feito através do Biorender (2025).

### 1.3 Modelos animais de depressão

O uso de modelos animais é essencial para investigar os aspectos clínicos e biológicos da depressão, permitindo o estudo de fenômenos que não podem ser explorados eticamente em humanos. Segundo McKinney (1984), esses modelos são preparações experimentais em uma espécie para entender fenômenos em outra, sendo os roedores comumente utilizados por compartilharem mais de 90% dos genes com os humanos, auxiliando na avaliação de fármacos e compreensão de mecanismos neurais (Kalueff; Tuohimaa, 2004).

#### 1.3.1 Modelo de estresse crônico imprevisível (ECI)

Modelos animais, como o estresse crônico imprevisível (ECI), têm sido amplamente utilizados para simular transtornos depressivos, por refletirem estressores inesperados da vida humana (Willner *et al.*, 1987). A relação do estresse crônico com a hiperativação do eixo HHA é apontada como um dos principais marcadores da depressão maior (Kumar; Kuhad; Chopra, 2011). O modelo de ECI é uma ferramenta válida na avaliação pré-clínica de antidepressivos e se baseia na exposição diária e contínua do animal a diversos tipos de estressores durante um tempo prolongado, provocando alterações neurobiológicas que reproduzem um comportamento depressivo-símile no animal (Muscat; Willner, 1992; Willner *et al.*, 1997). Dessa forma, é considerado um modelo animal robusto

por conseguir gerar condições similares à depressão em seres humanos, incluindo déficits cognitivos (Kumar; Kuhad; Chopra, 2011).

#### **1.4 Tratamentos farmacológicos da depressão**

O manejo clínico da depressão envolve diferentes intervenções, como farmacoterapia, psicoterapia e prática de atividades físicas (Cuijpers, 2018). A farmacoterapia costuma ser recomendada para casos clínicos moderados e graves, sendo o tratamento de primeira linha o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), como sertralina e fluoxetina (Madan; Oughli; Gebara, 2024). Outras classes também são empregadas, incluindo os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), como a desvenlafaxina, os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, e agentes com mecanismos distintos, como a agomelatina e a mirtazapina (Dobrek; Głowacka, 2023). Em casos específicos, podem ainda ser utilizados antipsicóticos, como a quetiapina, estabilizadores de humor, como o lítio, e benzodiazepínicos, como o alprazolam (Ionescu; Rosenbaum; Alpert, 2015; Madan; Oughli; Gebara, 2024).

Apesar dessa variedade, o tratamento farmacológico atual apresenta limitações importantes, como a ocorrência frequente de efeitos adversos, incluindo distúrbios gastrointestinais, disfunções sexuais, ganho de peso e até riscos cardiovasculares, além do tempo de latência de várias semanas até o início dos efeitos terapêuticos, o que compromete o manejo de casos graves ou urgentes (Dobrek; Głowacka, 2023). Ainda, cerca de um terço dos pacientes não possui resposta eficaz, e, a cada troca de tratamento medicamentoso, a chance de sucesso é reduzida consideravelmente (Madan; Oughli; Gebara, 2024). Pacientes que não atingem remissão apresentam qualidade de vida reduzida e maior risco de recaída, cronificação e suicídio. Isso evidencia a necessidade de tratamentos mais eficazes, capazes de atuar sobre diferentes perfis de pacientes e subtipos de depressão (Ionescu; Rosenbaum; Alpert, 2015).

Em casos de depressão resistente ao tratamento (DRT), até 44% dos indivíduos não respondem a duas terapias consecutivas, e cerca de 33% não apresentam melhora mesmo após quatro tentativas (Bergfeld *et al.*, 2018). Esses resultados estão relacionados, em parte, à heterogeneidade da depressão e à ausência de biomarcadores confiáveis que orientem a escolha terapêutica, fatores que contribuem para os desfechos insatisfatórios (Ionescu; Rosenbaum; Alpert, 2015).

Nesse contexto, essas limitações têm impulsionado o interesse científico na busca

por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. Conforme Elias, Zhang e Manners (2022), uma quantidade relevante de substâncias naturais e extratos vegetais possui potencial como alternativas promissoras no tratamento da depressão aliado a um menor risco de efeitos adversos.

### 1.5 Família Fabaceae

Fabaceae Lindl., também conhecida como Leguminosae, é uma das maiores famílias botânicas do reino Plantae, compreendendo quase 770 gêneros, com cerca de 20.000 espécies vegetais existentes no mundo, sendo a terceira maior entre as famílias mais numerosas (Azani *et al.*, 2017; Christenhusz; Byng, 2016; Vasconcelos *et al.*, 2020). É dividida em seis subfamílias: Caesalpinioideae, Cercidoideae, Detarioideae, Dialioideae, Duparquetioideae e Papilionoideae (Azani *et al.*, 2017), e suas espécies possuem hábitos arbóreos, arbustivos ou herbáceos e ciclos de vida perene ou anual (Rahman; Parvin, 2014).

As plantas da família Fabaceae desempenham papéis ecológicos e econômicos relevantes e são as segundas, depois dos cereais, em importância agrícola contribuindo para práticas mais sustentáveis (Wanda; Gamo; Njamen, 2015). Também possuem utilização como alimento, forragem, matéria-prima artesanal, combustível e madeira leve, além de serem cultivadas em diferentes contextos produtivos (Ahmad; Anwar; Hira, 2016; Bean, 2008; Sinadouwirou *et al.*, 2022).

Ainda, espécies pertencentes a esse grupo botânico têm reconhecido valor cultural e medicinal, sendo amplamente utilizadas em práticas etnobotânicas em várias sociedades (Ahmad; Anwar; Hira, 2016; Maroyi, 2023). Estudos fitoquímicos revelaram a presença de diversos constituintes bioativos, incluindo isoflavonas, flavonoides prenilados, flavanonas, flavanóis, saponinas, glicosídeos, rotenoides, chalconas e alcaloides, sendo os flavonoides considerados os principais compostos (Wanda; Gamo; Njamen, 2015). Em decorrência disso, seu efeito medicinal é amplo, abrangendo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas e estrogênicas. Tradicionalmente, espécies da família são usadas no tratamento de distúrbios ginecológicos, respiratórios e metabólicos, além de atuarem como sedativas e neuroprotetoras (Wanda; Gamo; Njamen, 2015).

Assim, a relevância ecológica e econômica de Fabaceae liga-se ao seu papel histórico como fonte de substâncias bioativas, o que justifica o interesse científico no estudo de gêneros como *Erythrina*, amplamente investigado por seus efeitos sobre o sistema nervoso central.

## 1.6 Gênero *Erythrina* L.

O gênero *Erythrina* L., é dividido em 5 subgêneros, compreende cerca de 120 espécies e apresenta ampla distribuição geográfica, estando presente na Ásia, África, América e Oceania (Bean, 2008; Susilawati *et al.*, 2023). O nome deriva da palavra grega *erythros*, que significa vermelho, em referência à coloração típica da maioria das flores de muitas de suas espécies (Rambo *et al.*, 2019). Além disso, são plantas arbóreas de porte médio, entre 6 a 9 metros de altura, que apresentam espinhos e caráter caducifólio (Fahmy *et al.*, 2018; Kaushal *et al.*, 2020).

No Brasil, estão registradas 12 espécies, em sua maioria presentes na região Nordeste, popularmente conhecidas como mulungu, cortiça, mochocho, sananduba e suinã (Guedes-Oliveira *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2013). Essas plantas são bastante adaptáveis e podem ser encontradas em diferentes formações vegetais, com ampla variação de temperatura, umidade e altitude (García-Mateos; Soto-Hernandéz; Vibrans, 2001; Kaushal *et al.*, 2020; Khanduri, 2023; Martins, 2014).

No campo medicinal, *Erythrina* possui destaque pelo uso tradicional no tratamento de diversas condições, incluindo dor, inflamação, problemas de pele, câncer, doenças infecciosas e cardiometabólicas, distúrbios gastrointestinais e transtornos mentais, como ansiedade e depressão (Lutoti *et al.*, 2023; Schultz *et al.*, 2020; Togola *et al.*, 2008). Estudos fitoquímicos têm revelado diversas classes de metabólitos, como flavonoides, saponinas, taninos, triterpenoides e alcaloides (Rambo *et al.*, 2019).

Nesse contexto, estudos têm demonstrado que espécies de *Erythrina* possuem ação significativa no SNC, especialmente por meio de efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes. Alcaloides como (+)-eritravina e (+)-11- $\alpha$ -hidroxi-eritravina, isolados de *Erythrina mulungu*, modulam receptores nicotínicos de acetilcolina, o que explica parte de suas propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes observadas em modelos experimentais (Gelfuso *et al.*, 2020). Além dos alcaloides, espécies de *Erythrina* também concentram flavonoides e pterocarpanos, compostos que apresentam efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios relevantes e atuam na neutralização de EROs e na modulação de vias de sinalização intracelulares, o que lhes confere potencial no manejo de dor inflamatória e de condições associadas ao estresse oxidativo (Jiménez-Cabrera *et al.*, 2020).

Estudos etnofarmacológicos apontam o uso tradicional de diferentes espécies de *Erythrina* em várias partes do mundo, incluindo o tratamento de insônia, ansiedade,

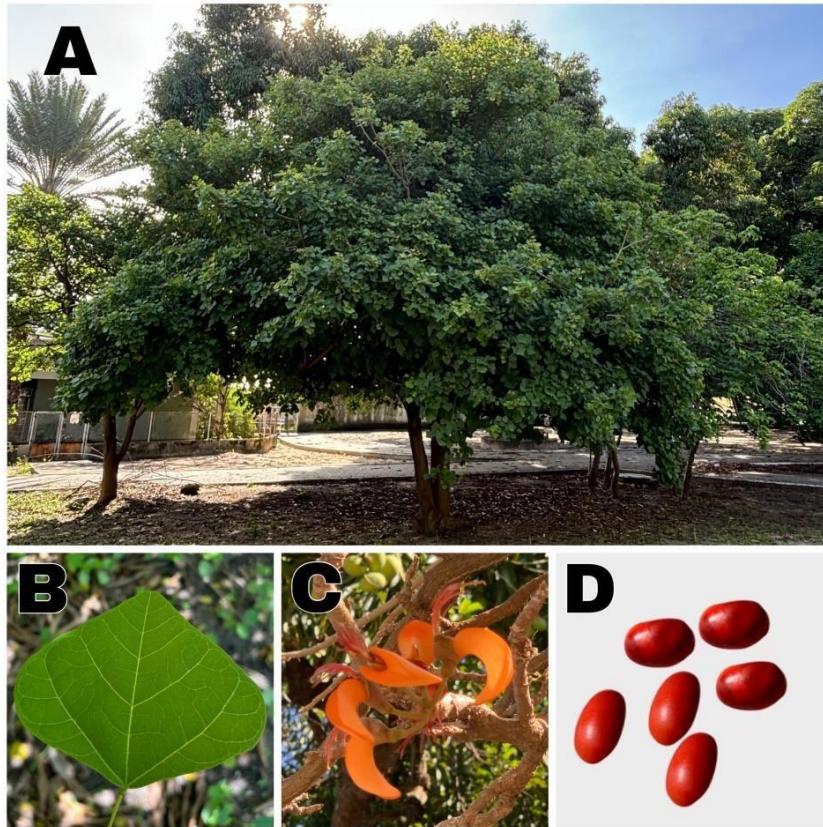
convulsões, febre, tosse nervosa, inflamação e distúrbios metabólicos, como hiperglicemia (Susilawati *et al.*, 2023). Ensaios *in vitro* e *in vivo* recentes validam parte desses usos tradicionais, apontando atividades antibacterianas, anticancerígenas e analgésicas, embora ainda existam lacunas em relação a estudos toxicológicos e clínicos (Susilawati *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a espécie *Erythrina velutina* Willd., tradicionalmente utilizada no Brasil e foco do presente estudo, destaca-se como uma fonte relevante para estudo, com reconhecido potencial farmacológico dentro deste gênero (Adetunji *et al.*, 2024).

### **1.7 *Erythrina velutina* Willd.**

*Erythrina velutina* Willd. é comumente conhecida como mulungu no Brasil e distribuída nos países da América do Sul e América Central (Adetunji *et al.*, 2024; Fahmy *et al.*, 2018). Possui alta adaptabilidade a climas úmidos e secos, podendo ser encontrada em ambientes como savanas, áreas costeiras e florestas ombrófilas (Adetunji *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2013). Além disso, é valorizada por seu uso ornamental e em projetos de arborização urbana, e sua madeira leve é utilizada na produção de brinquedos, caixas e jangadas (Lorenzi, 1992; Rodrigues *et al.*, 2018). A Figura 5 apresenta aspectos morfológicos de *Erythrina velutina*, incluindo árvore adulta, folha, ramo florido e sementes, que auxiliam na caracterização da espécie.

**Figura 5** – *Erythrina velutina* Willd. (Fabaceae)



A: Árvore com folhagem abundante; B: Folha; C: Ramo florido; D: Sementes. Fonte: Arquivo pessoal (2025).

O uso de plantas medicinais para fins terapêuticos é uma das práticas de saúde mais antigas (Jamshidi-Kia; Lorigooini; Amini-Khoei, 2018). Nesse contexto, esta espécie é amplamente utilizada na medicina tradicional brasileira, atuando como vermífuga, anti-inflamatória, sedativa e hipnótica (Agra *et al.*, 2008; Albuquerque *et al.*, 2007; Ferreira Júnior; Ladio; Albuquerque, 2011; Figueirêdo Júnior *et al.*, 2022). Seus extratos são tradicionalmente empregados no tratamento de distúrbios do sono, ansiedade e doenças inflamatórias, infecciosas e gastrointestinais (Agra *et al.*, 2008; Almeida *et al.*, 2005; Santos S. *et al.*, 2012; Sousa *et al.*, 2021; Teixeira *et al.*, 2019). Estudos etnofarmacológicos também descrevem seu uso como ansiolítico e antidepressivo, reforçando sua relevância no manejo de distúrbios do SNC (Raupp *et al.*, 2008; Sousa *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2022).

A fitoquímica do gênero *Erythrina* vem sendo amplamente estudada, a partir do isolamento e caracterização de diversos alcaloides, como eritralina, erisodina e hipaforina, considerados marcadores importantes do grupo. Em *E. velutina*, já foram identificados mais de 240 constituintes químicos, sendo os mais abundantes: ácidos graxos, alcaloides, flavonoides e óleos essenciais (Adetunji *et al.*, 2024).

Os alcaloides representam o principal grupo de metabólitos identificados em *E.*

*velutina*, sendo responsáveis por grande parte da diversidade fitoquímica da espécie. Estudos recentes apontam a ocorrência de pelo menos 71 compostos, classificados em subgrupos estruturais como dienoides, alkenoides e lactônicos (Adetunji *et al.*, 2024). Entre os constituintes já descritos, destacam-se a eritralina, eritrinina, erisodina e a hipaforina, além dos derivados (+)-eritravina e (+)-11 $\alpha$ -hidroxi-eritravina (Ozawa *et al.*, 2011; Setti-Perdigão *et al.*, 2013; Gelfuso *et al.*, 2020).

Esses metabólitos exibem atividades farmacológicas relevantes, como a modulação de receptores nicotínicos de acetilcolina, efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes (Gelfuso *et al.*, 2020; Setti-Perdigão *et al.*, 2013), além de atividades hipnóticas, atribuídas à hipaforina (Ozawa *et al.*, 2008), e propriedades anticolinesterásicas de compostos como a eritralina e a eritrinina, que reforçam o potencial do grupo a nível de sistema nervoso central (Nassief *et al.*, 2020).

Com relação aos flavonoides, outro grupo importante identificado em *E. velutina*, até o momento, foram descritos aproximadamente 50 compostos, distribuídos em subclasses como isoflavonas, flavonóis, chalconas, antocianinas e auronas (Adetunji *et al.*, 2024). Entre os principais identificados estão os derivados glicosilados de apigenina, como vicenina II e isorhoifolina, além de hesperetina e seus análogos, como hesperidina e sigmoidina C, isolados da casca e folhas da espécie (Dias *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2016). Estudos metabolômicos recentes também ampliaram o conhecimento fitoquímico da espécie, revelando novos flavonoides presentes em folhas e sementes (Chacon *et al.*, 2022). Essa diversidade fitoquímica reforça o papel dos flavonoides como componentes bioativos centrais, que contribuem para a atividade antioxidante e possivelmente para os efeitos neuroprotetores descritos em modelos experimentais (Silva *et al.*, 2016; Dias *et al.*, 2019).

Pesquisas farmacológicas têm evidenciado o amplo potencial farmacológico dessa planta. Silva *et al.* (2016) demonstraram a ação antioxidante do extrato etanólico das folhas de *E. velutina* em células neuronais, enquanto Dias *et al.* (2019) observaram o mesmo efeito, também com o extrato etanólico das folhas, em camundongos. Em modelo de edema de pata induzido por dextrana, o extrato hidroalcoólico obtido da casca do caule apresentou ação anti-inflamatória (Vasconcelos *et al.*, 2011). Já em um estudo *in vitro*, Santos, W. *et al.* (2012) evidenciaram a atividade anticolinesterásica de um extrato das folhas de *E. velutina* rico em alcaloides.

Apesar do potencial neuroprotetor da espécie, poucos autores abordaram diretamente seus efeitos sobre a memória, e os resultados obtidos são divergentes. Rodrigues *et al.* (2017), utilizando modelo de isquemia em camundongos, revelaram o efeito

neuroprotetor da *E. velutina*, que foi capaz de reverter déficits de memória nos animais. Ademais, Silva *et al.* (2016) observaram a capacidade do extrato de reduzir a neurotoxicidade celular. Por outro lado, outros estudos relataram prejuízos cognitivos, como Dantas *et al.* (2004) que verificaram interferência na memória em roedores após administração de 10 mg/kg do extrato durante a habituação dos testes de campo aberto e esquiiva passiva. Resultados semelhantes foram relatados por Teixeira-Silva *et al.* (2008) e Raupp *et al.* (2008), que também observaram interferência nos processos de memória.

No que se refere à depressão, as evidências sobre a atuação de *E. velutina* ainda são limitadas e inconclusivas. Raupp *et al.* (2008) avaliaram doses agudas (5 a 100 mg/kg) e crônicas (50 e 100 mg/kg) de extrato hidroalcoólico da casca da planta em camundongos saudáveis, não observando efeito antidepressivo no teste do nado forçado. De forma semelhante, Ribeiro *et al.* (2006) testaram diferentes regimes de administração aguda (100, 200 e 400 mg/kg) e crônica (50, 100 e 200 mg/kg), também sem sucesso terapêutico. Já Vasconcelos *et al.* (2004) relataram efeito depressor em animais tratados com extrato em dose aguda, evidenciado pela redução da atividade locomotora no teste de campo aberto. Cabe ressaltar que todos esses trabalhos foram realizados em roedores saudáveis, ou seja, não submetidos a modelos experimentais de depressão, o que limita a avaliação dos achados e reforça a necessidade de estudos mais direcionados.

Dessa forma, apesar das evidências de atividades ansiolíticas, antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, ainda existe uma lacuna quanto ao potencial antidepressivo de *E. velutina*, sobretudo em condições de estresse crônico. Assim, este estudo propõe investigar os efeitos comportamentais e neuroquímicos do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* em camundongos machos submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível (ECI), contribuindo para a elucidação de suas propriedades farmacológicas.

## 2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A depressão é um transtorno mental altamente prevalente e incapacitante, com impactos significativos no funcionamento cotidiano e na qualidade de vida dos indivíduos afetados (Lam, 2018). A prevalência é crescente em diferentes populações, com taxas variando entre 27,2% a 37,35% (Gao *et al.*, 2020; Moreno-Agostino *et al.*, 2021; Nour *et al.*, 2023; Rotenstein *et al.*, 2016). Apesar da sua relevância como uma das principais causas de incapacidade global, ainda não se tem total compreensão dos mecanismos subjacentes à sua fisiopatologia e à ação dos antidepressivos (Liu *et al.*, 2014).

Há evidências de que déficits cognitivos, como os relacionados ao aprendizado e à memória, são componentes fundamentais no transtorno depressivo maior. Além disso, o tratamento com antidepressivos pode amenizar esses déficits, ao mesmo tempo em que melhora o humor (Airaksinen, 2004). Porém, apenas 40% dos pacientes obtêm resposta terapêutica satisfatória ao tratamento convencional (Zhang; Yao; Hashimoto, 2023).

O uso do modelo animal de estresse crônico imprevisível (ECI) é uma abordagem relevante para estudar os efeitos de novos tratamentos na depressão e nos déficits cognitivos. No ECI os animais são expostos a uma combinação de estressores leves e imprevisíveis, sendo um modelo válido e robusto por reproduzir condições similares ao ambiente humano (Muscat; Willner, 1992; Willner *et al.*, 1997). Além disso, a exposição ao estresse crônico pode afetar a cognição, como aprendizagem e memória, efeitos que podem ser revertidos por antidepressivos de uso clínico (Gouirand; Matuszewich, 2005).

*E. velutina*, conhecida como mulungu, pertence à família Fabaceae e é tradicionalmente utilizada, sobretudo, no manejo de transtornos ansiosos e depressivos, além de outras condições como inflamações, cefaleia e estresse, devido a presença de diversos constituintes químicos bioativos (Adetunji *et al.*, 2024; Fahmy *et al.*, 2018; Raupp *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2022). Estudos apontam sua expressiva ação neuroprotetora, além das ações ansiolítica e antioxidante (Dias *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2016; Sousa *et al.*, 2017). No entanto, apesar do uso popular para sintomas depressivos, ainda há escassez de pesquisas que avaliem os efeitos do extrato hidroalcoólico da planta em modelos validados para a indução do comportamento depressivo-símile.

Nesse contexto, considerando o uso popular de *E. velutina* atrelado a seus efeitos potenciais e relatados na literatura e a necessidade por novas alternativas farmacológicas eficazes para a depressão, justifica-se estudar as ações da *E. velutina* em um modelo animal de ECI, tornando possível avaliar seus efeitos sobre o comportamento depressivo-símile e em

funções cognitivas, como memória e aprendizado.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos comportamentais e neuroquímicos do extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina*, em camundongos *Swiss* machos submetidos ao modelo de depressão por estresse crônico imprevisível.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos do tratamento com extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina* sobre locomoção, alterações de memória e comportamento depressivo-símile em camundongos submetidos ao modelo animal de depressão induzido por estresse crônico imprevisível;
- Determinar as alterações do tratamento com extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina* sobre parâmetros neuroquímicos da atividade antioxidante através da dosagem de glutathiona reduzida (GSH) no córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por estresse crônico imprevisível;
- Avaliar a variação de peso corporal como parâmetro adicional de resposta ao estresse e ao tratamento com extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina* em camundongos submetidos ao modelo animal de depressão induzido por estresse crônico imprevisível.
- Determinar o teor de compostos fenólicos totais e caracterizar o perfil cromatográfico do extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina*, visando à sua padronização.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos com peso entre 30-35g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC) e mantidos no Biotério Setorial Prof. Eduardo Torres, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia. A escolha por animais da linhagem *Swiss* deve-se à sua ampla utilização em estudos comportamentais e neuroquímicos, especialmente em protocolos de estresse, além de sua facilidade de manejo. Ademais, a escolha por camundongos machos justifica-se pelo foco na avaliação da memória, já que esses animais demonstram maior sensibilidade a déficits mnemônicos induzidos por estresse crônico, ao passo que fêmeas tendem a apresentar maior resiliência cognitiva influenciada por fatores hormonais (Luine *et al.*, 2017).

Antes da realização dos procedimentos, os animais foram acondicionados e mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas, ambientados em grupos com livre acesso à comida e água desde o dia de chegada e alojados em caixas de polipropileno, devidamente enriquecidas em prol do bem-estar dos animais, com cinco animais por caixa. O experimento foi iniciado após os animais atingirem o peso estabelecido (30-35g), momento em que foram devidamente identificados e tratados conforme o delineamento experimental.

Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que estão consoantes o Guia dos Institutos Nacionais de Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (NIH, 1996). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará, com o número de protocolo 7940280624 (ANEXO A).

### 4.2 Preparo do extrato hidroalcoólico de *E. velutina*

A exsicata da espécie de *E. velutina* (EAC 67350) foi depositada no Herbário Prisco Bezerra, Departamento de Biologia, Universidade Federal do Ceará. O acesso ao patrimônio genético da espécie foi devidamente registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN), sob o número de cadastro AEA0A0, conforme estabelece a Lei nº 13.123/2015.

A partir das folhas, o extrato foi preparado em parceria com o Centro de Estudos

Farmacêuticos e Cosméticos (CEFAC/UFC), que desenvolveu a metodologia previamente (Vasconcelos *et al.*, 2003). Optou-se pelo uso das folhas como material vegetal por razões ambientais e sustentáveis, uma vez que sua coleta não implica dano significativo à planta nem compromete a regeneração natural das árvores. Essa escolha visou minimizar o impacto ecológico e promover práticas de pesquisa alinhadas à conservação de espécies nativas.

As folhas de *E. velutina* foram coletadas manualmente no município de Fortaleza, Ceará, no dia 28 de janeiro de 2025, às 10 horas da manhã (horário local), durante o verão, sob condições típicas do início da estação chuvosa na Caatinga, com clima quente e céu claro. Tais condições favoreceram a presença de folhagem abundante e bem desenvolvida na planta no momento da coleta (Figura 5A). Imediatamente após a coleta, as folhas foram selecionadas para remoção de impurezas (galhos, folhas danificadas) e lavadas com água corrente. Em seguida, foram dispostas sobre bandejas de aço inoxidável em camada única e secas em estufa com circulação de ar forçada a 60 °C por 24 horas. Após a secagem, as folhas foram trituradas em moinho de facas, resultando em um pó vegetal homogêneo (300 g).

A extração foi realizada sob aquecimento a 60 °C em banho-maria, com agitação constante por 2 horas. Empregou-se como solvente extrator solução hidroalcoólica etanol:água destilada na proporção de 3:7 (v/v). Os filtrados foram concentrados em rotaevaporador até a metade do volume original, para reduzir a concentração de etanol (solvente inflamável) antes da secagem por *spray drying*, cuja operação envolve temperaturas elevadas e presença de compressor, o que impõe limites à concentração de solventes orgânicos por risco de inflamabilidade e foi realizada com fluxo de ar de 40 L/min, temperatura de entrada de 105 °C e fluxo de alimentação de 16 mL/min.

Para promover a obtenção de um pó mais seco e estável, foi realizada a microencapsulação do extrato com adjuvantes de secagem, resultando em uma pré-formulação, sendo composta por aerossil (dióxido de silício coloidal) a 20% e goma xantana a 10%. A formulação nessa proporção seguiu um protocolo seguro, baseado em dados experimentais internos previamente obtidos no laboratório, que demonstraram ausência de toxicidade em modelos animais em doses de até 30%, adotando nesta pesquisa, os mesmos parâmetros para administração oral.

A concentração final do extrato seco foi expressa em termos de resíduo sólido por mililitro do extrato inicial concentrado. Para o cálculo da dose administrada aos animais, considerou-se a presença de 30% de adjuvantes (aerossil e goma xantana) na formulação obtida por *spray drying*. Assim, a concentração final utilizada para diluição foi ajustada para 130% do peso do extrato, de modo que a fração ativa do extrato vegetal correspondesse

exatamente à dose de 50 ou 100 mg/kg administrada. Esse ajuste garantiu que os animais recebessem a dose exata correspondente à fração ativa do extrato, independentemente da presença dos adjuvantes.

### **4.3 Padronização e caracterização fitoquímica do extrato**

#### ***4.3.1 Determinação do teor de fenóis totais (FT) por espectrofotometria***

A determinação do teor de fenóis totais (FT) foi realizada pelo método de Folin-Ciocalteu (Singleton; Orthofer; Lamuela-Raventós, 1999), sob comprimento de onda de 785 nm. Foi construída uma curva de calibração empregando como padrão de trabalho o ácido gálico (AG) (1 a 6 µg mL<sup>-1</sup>). O método mostrou-se linear dentro do intervalo analisado ( $R^2 = 0,9978$ ;  $y = 0,1029x + 0,0145$ ). O teor de fenóis totais está expresso pela média de 3 repetições ( $\pm$  desvio padrão) em mg EAG/g do extrato.

#### ***4.3.2 Análise do teor de fenóis por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD)***

A análise deu-se segundo método desenvolvido anteriormente pelo CEFAC/UFC (Silva, 2016).

### **4.4 Modelo de Depressão Induzido por Estresse Crônico Imprevisível (ECI)**

O protocolo utilizado foi descrito por Kumar; Kuhad e Chopra (2011), no qual um estímulo estressor foi aplicado uma vez ao dia, e conduzido, conforme o Quadro 1, durante um período de 21 dias, cuja aplicação de um mesmo estímulo não ocorreu na mesma semana de protocolo. Foram aplicados os seguintes estressores: natação em ambiente frio (12 °C) ou em temperatura ambiente ( $23 \pm 2$  °C), compressão de cauda por pinça, privação de água e comida por 24 horas e iluminação noturna por 12 horas.

**Quadro 1** - Cronograma de eventos estressores aplicados ao longo do protocolo de estresse crônico imprevisível

<b>Dia de protocolo</b>	<b>Evento estressor</b>	<b>Duração</b>	<b>Turno de início do evento estressor</b>
1º dia	Natação em ambiente frio (12 °C)	5 min	Manhã
2º dia	Pinça da cauda	30 s	Tarde
3º dia	Privação de água e comida	24 h	Noite
4º dia	Iluminação noturna	12 h	Noite
5º dia	Ausência de estresse	-	-
6º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2 °C)	15 min	Manhã
7º dia	Pinça da cauda	60 s	Tarde
8º dia	Natação em ambiente frio (12 °C)	5 min	Manhã
9º dia	Iluminação noturna	12 h	Noite
10º dia	Ausência de estresse	-	-
11º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2 °C)	10 min	Manhã
12º dia	Pinça da cauda	90 s	Tarde
13º dia	Natação em ambiente frio (12 °C)	5 min	Manhã
14º dia	Privação de água e comida	24 h	Noite
15º dia	Iluminação noturna	12 h	Noite
16º dia	Ausência de estresse	-	-
17º dia	Privação de água e comida	24 h	Manhã
18º dia	Pinça da cauda	60 s	Tarde
19º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2 °C)	15 min	Manhã
20º dia	Iluminação noturna	12 h	Noite
21º dia	Natação em ambiente frio (12 °C)	5 min	Manhã

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Kumar; Kuhad e Chopra (2011).

#### 4.5 Desenho Experimental

Este estudo foi conduzido de acordo com o protocolo experimental do modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível (ECI). Os animais foram alocados em dois protocolos distintos: um protocolo controle, com animais saudáveis não expostos a fatores estressores, e outro protocolo de estresse, no qual os animais foram submetidos a uma série de eventos estressores para indução do modelo de ECI.

A randomização dos animais quanto aos grupos de tratamento, foi realizada por meio de agrupamento por caixas, e não individualmente, devido à instabilidade social observada entre os camundongos *Swiss* machos quando realocados em novas caixas. Essa realocação revelou-se inadequada, uma vez que ocasionou conflitos por dominância e agressões que comprometem o bem-estar dos animais e a integridade dos dados comportamentais (Weber *et al.*, 2022). Portanto, optou-se por randomizar as caixas quanto aos tratamentos, assegurando ainda a equivalência entre os grupos, conforme boas práticas de

bem-estar animal e padronização experimental.

Dentro de cada protocolo, os animais foram distribuídos nos seguintes grupos de tratamento: solução salina a 0,9% (SALINA) e extrato hidroalcoólico de *E. velutina* nas doses de 50 mg/kg (EV50) e 100 mg/kg (EV100). O extrato foi previamente suspenso em solução salina estéril a 0,9% para administração por via oral (gavagem), sendo esta a mesma solução utilizada no grupo controle, a fim de garantir a padronização do veículo. Os grupos estão detalhados a seguir.

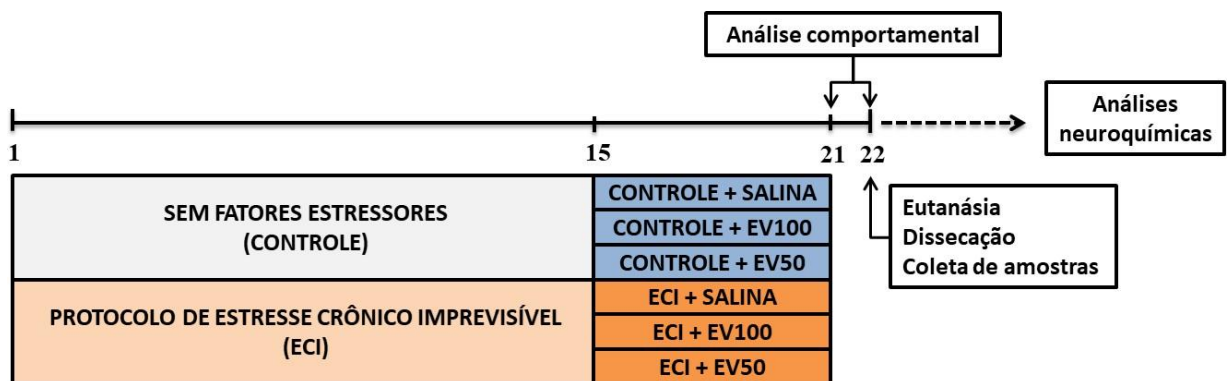
- **Grupo CONTROLE+SALINA:** Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia receberam solução salina 0,9% via oral (gavagem);
- **Grupo CONTROLE+EV50:** Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia, receberam 50 mg/kg via oral (gavagem) de extrato hidroalcoólico de *E. velutina*;
- **Grupo CONTROLE+EV100:** Os animais foram mantidos sem nenhum fator estressor durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia, receberam 100 mg/kg via oral (gavagem) de extrato hidroalcoólico de *E. velutina*;
- **Grupo ECI+SALINA:** Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia, receberam solução salina 0,9% por via oral (gavagem);
- **Grupo ECI+EV50:** Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia, receberam 50 mg/kg via oral (gavagem) de extrato hidroalcoólico de *E. velutina*.;
- **Grupo ECI+EV100:** Os animais foram submetidos a fatores estressores durante 21 dias e entre o 15º e 21º dia, receberam 100 mg/kg via oral (gavagem) de extrato hidroalcoólico de *E. velutina*.

Os animais do grupo ECI foram expostos diariamente a fatores estressores por um período total de 21 dias. A partir do 15º dia, foi iniciado o tratamento farmacológico, administrado uma vez ao dia até o 21º dia e sempre antes da aplicação diária do estressor. Já no grupo controle, os animais não foram submetidos a nenhum fator estressor ao longo do protocolo, mas também receberam o tratamento a partir do 15º dia, seguindo a administração

até o 21º dia. Ademais, os animais foram submetidos a testes comportamentais após o término do protocolo, nos dias 21 e 22 de experimento (Figura 6).

Vale ressaltar que os testes comportamentais foram distribuídos ao longo de dois dias consecutivos, de forma a minimizar possíveis interferências entre os testes, como efeitos de fadiga, habituação excessiva ou sobreposição de estímulos aversivos. No primeiro dia de avaliação comportamental (21º), foram realizados os testes de campo aberto, labirinto em Y e suspensão de cauda, com o objetivo de avaliar parâmetros locomotores, exploratórios, de memória operacional e comportamentos relacionados à depressão-símile. No segundo dia (22º), foram conduzidos os testes de reconhecimento de objetos e esquiva passiva, considerando-se o intervalo de 24 horas para avaliação da memória de curto prazo e para evitar a realização de dois testes com caráter potencialmente aversivo no mesmo dia (suspensão de cauda e esquiva passiva). Essa divisão metodológica visou reduzir vieses comportamentais decorrentes da sequência e acúmulo de testes no mesmo período experimental.

**Figura 6** – Desenho experimental



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

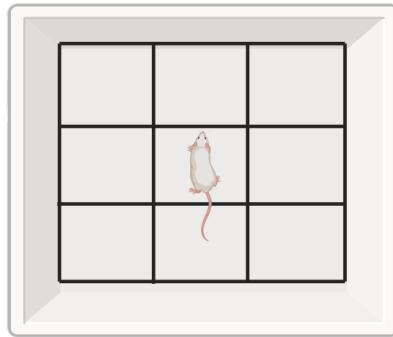
## 4.6 Testes Comportamentais

### 4.6.1 Teste de Campo Aberto

O teste de campo aberto, proposto inicialmente por Hall (1934), é utilizado para avaliar quantitativamente a atividade locomotora e exploratória de animais e é fundamental para estudos na farmacologia comportamental (Tanaka *et al.*, 2012). O teste foi conduzido por

meio de um aparato de 30 × 30 cm, de paredes de 50 cm de altura e com o piso dividido em nove partes idênticas por linhas demarcadas (Figura 7). Os animais foram colocados no meio do campo observados enquanto ficavam livres para explorar o campo, um por vez. Foram contabilizados: o número de cruzamentos com as quatro patas (atividade locomotora espontânea), o número de explorações verticais sem encostar nas paredes (*rearing*) e o número de movimentos de autolimpeza (*grooming*) por um período de 5 minutos, após 1 minuto de habituação. Ao final de cada sessão, o aparato foi higienizado com álcool 70% para evitar interferências relacionadas a odores deixados pelos animais testados anteriormente.

**Figura 7** – Representação ilustrativa do aparato do teste de campo aberto

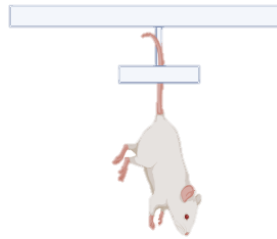


Fonte: Elaborado pela autora, feito através do Biorender (2025).

#### **4.6.2 Teste de Suspensão de Cauda (TSC)**

O teste de suspensão de cauda é realizado para avaliar o comportamento depressivo-símile no animal. Cada camundongo foi suspenso pela cauda em torno de 50 cm da superfície por uma fita adesiva fixada a 1 cm a partir da ponta da cauda, como representado na Figura 8. O tempo de imobilidade foi cronometrado e registrado em segundos por um período de 6 minutos, e os testes foram conduzidos individualmente, em ambiente silencioso e com controle visual, de modo a evitar interferências externas (Steru, 1985).

**Figura 8** – Representação ilustrativa do teste de suspensão de cauda



Fonte: Elaborado pela autora, feito através do Biorender (2025).

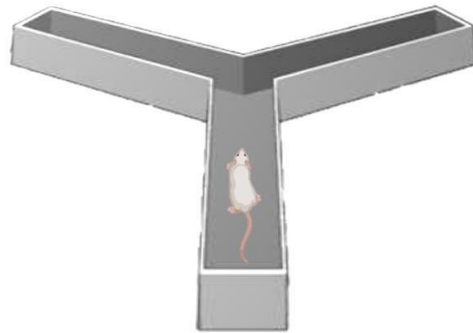
#### **4.6.3 Teste de Labirinto em Y (Y-Maze)**

A memória operacional e o aprendizado foram analisados pelo índice de alterações espontâneas em um labirinto em Y. O labirinto consiste em um aparato de 3 braços idênticos de 40 cm de comprimento, 5 cm de largura e 16 cm de altura cada, convergindo a um ângulo igual de 120°, conforme representado na Figura 9 e descrito anteriormente por Sarter, Bodewitz e Stephens (1988). Antes do teste, os braços foram numerados e o animal foi posto em um braço e alternou espontaneamente as entradas nos outros braços durante 8 minutos. A sequência de entradas nos braços foi registrada para determinar o número de alternâncias corretas, consideradas quando o animal entra em um braço diferente dos dois visitados anteriormente, sem repetições consecutivas. Assim, o percentual das alterações foi calculado como a razão entre as alterações corretas (n) e o número de visitas realizadas durante o período de observação (n-2), multiplicado por 100, conforme a fórmula a seguir:

$$\% \text{ Alterações espontâneas} = (n / (n - 2)) \times 100$$

Ao final de cada teste, o labirinto foi higienizado com álcool 70%, a fim de eliminar odores residuais e evitar possíveis interferências comportamentais nos animais subsequentes.

**Figura 9** – Representação ilustrativa do labirinto em Y



Fonte: Elaborado pela autora, feito através do Biorender (2025).

#### ***4.6.4 Teste de Esquiva Passiva***

O teste de esquiva passiva foi realizado para avaliar a função de memória emocional (Denoble *et al.*, 1986; Gold, 1986). Foi utilizado um aparato que consiste em uma caixa (31×27×24 cm) com três paredes de madeira e uma parede frontal de acrílico, contendo um piso composto por barras paralelas de aço inoxidável, espaçadas a 0,8 cm entre si e conectadas a um gerador (Figura 10). O teste foi realizado em duas sessões similares. Primeiramente, foi realizada a sessão de treinamento, onde cada animal foi colocado na plataforma de segurança e a quantidade de tempo para o animal descer para a grade foi registrada (tempo de latência de descida). Após, foi aplicado um choque de 0,5 mA e o animal foi retirado do aparelho. O segundo teste foi realizado em 90 min após a primeira sessão, sendo esta, a sessão de teste avaliada, com tempo de corte superior a 300s, para a avaliação da memória de curto prazo. Ao final de cada sessão, o aparato foi higienizado com álcool 70% para evitar interferências relacionadas a odores deixados pelos animais testados anteriormente.

**Figura 10** – Representação figurativa do aparato do teste de esquiva passiva



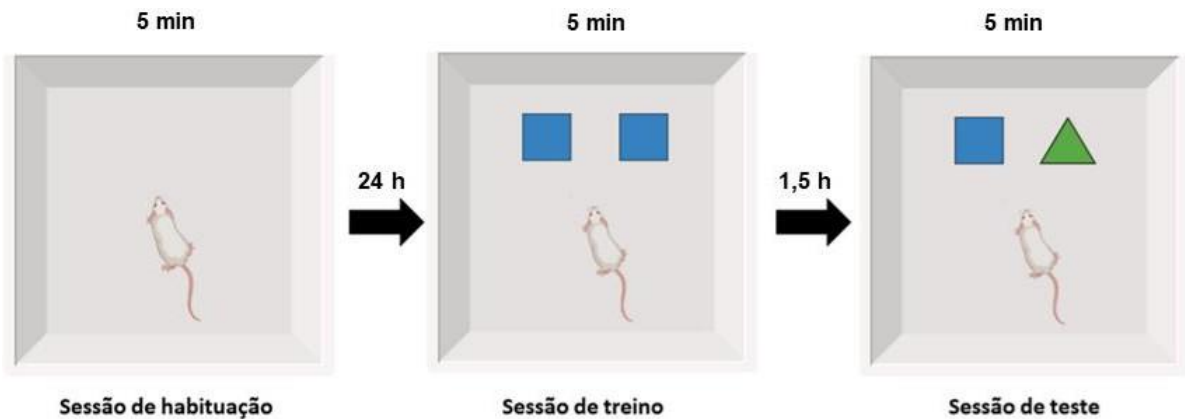
Fonte: Elaborado pela autora, adaptado do Biorender (2025).

#### **4.6.5 Teste de Reconhecimento de Objetos**

Este teste é amplamente empregado para avaliar a capacidade de memorização e reconhecimento de objetos novos e já conhecidos (Furini *et al.*, 2010). No primeiro dia, considerada a sessão de habituação, antes de qualquer procedimento, o animal foi colocado no centro do aparato e deixado por 5 min sem nenhum objeto presente. Após 24 horas, na sessão de treinamento, o animal foi novamente colocado na caixa com dois objetos idênticos posicionados lado a lado e deixado por 5 min para explorar o novo ambiente.

No mesmo dia, 1,5 h após a sessão de treinamento, os camundongos foram testados para memória de curto prazo. Nesse procedimento, o animal foi recolocado na caixa, agora com dois objetos, um objeto familiar e um novo, com formato e cor diferentes. Durante 5 min, os animais foram expostos aos objetos e o tempo de exploração de cada um deles foi registrado (Figura 11). Para análise dos resultados, foi utilizado o índice de reconhecimento, calculado da seguinte forma:  $(TB - TA) / TE$ , no qual TB é o tempo que o animal passou explorando o novo objeto, TA é o tempo gasto explorando o objeto familiar e TE é o tempo total de exploração, sendo a soma do tempo de exploração do objeto antigo e do novo. Ao final de cada sessão, os objetos e o aparato foram higienizados com álcool 70%, a fim de evitar interferências por odores residuais e garantir a padronização das condições experimentais.

**Figura 11** – Representação esquemática do teste de reconhecimento de objetos



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado do Biorender (2025).

#### 4.7 Avaliação do peso dos animais

Os animais foram pesados no 1º, 7º, 14º e 21º dia do protocolo para acompanhar a variação de peso ao longo do protocolo. A variação foi calculada pela diferença entre o peso no 21º dia e o peso no 1º dia do protocolo experimental.

#### 4.8 Testes neuroquímicos

##### 4.8.1 Eutanásia e coleta de amostras

Após a realização dos testes comportamentais, os camundongos foram eutanasiados por decapitação rápida em uma guilhotina. Reitera-se que a necessidade da eutanásia por este método e sem uso de anestésico se dá pela possibilidade do anestésico, mesmo que administrado pouco antes do sacrifício do animal, causar efeitos que alteram características e mecanismos celulares, afetando os resultados do presente trabalho, conforme discute o trabalho de Karmarkar, Bottum e Tischkau (2010).

Os cérebros foram retirados e as amostras cerebrais de hipocampo (HC), córtex pré-frontal (CPF) e corpo estriado (CE) foram obtidas por dissecação e separadas em tubos de *ependorfs*, pesadas e armazenadas em freezer  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  para posterior análise laboratorial neuroquímica.

## **4.8.2 Determinação de parâmetros de estresse oxidativo**

### **4.8.2.1 Determinação da concentração de glutathiona reduzida (GSH)**

A concentração de glutathiona reduzida (GSH) foi determinada por método colorimétrico indireto, baseado na reação com o reagente de Ellman, o ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), que reage com grupos sulfidríla livres, formando o composto 2-nitro-5-mercaptobenzoato (TNB), de coloração amarela. A intensidade da cor gerada foi mensurada por absorbância a 412 nm em leitor de microplacas (ELISA), conforme protocolo adaptado de Sedlak e Lindsay (1968). As amostras foram preparadas a partir de tecidos cerebrais homogeneizados (10% p/v) em tampão EDTA 0,02 M. Em seguida, 50 µL do homogenato foram adicionados a 40 µL de água destilada e 10 µL de ácido tricloroacético (TCA) 50%, em eppendorfs. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 15 minutos a 4 °C, e o sobrenadante foi coletado para análise.

A quantificação foi realizada em placas de 96 poços, previamente resfriadas em gelo. Em cada poço, foram adicionados 65,6 µL da amostra (ou branco ou padrão), seguidos de 131,1 µL de tampão Tris-HCl 0,4 M com EDTA 0,02 M (pH 8,9) e 3,3 µL da solução de DTNB (0,01 M). A leitura da absorbância foi feita um minuto após a adição do DTNB, utilizando leitor de ELISA com comprimento de onda ajustado para 412 nm. A curva padrão foi construída a partir de solução estoque de GSH (1 mg/mL), submetida a diluições sucessivas até a concentração mínima de 1,56 µg/mL. A concentração de GSH nas amostras foi determinada com base na equação da reta da curva-padrão, sendo os resultados expressos em µg de GSH por grama de tecido (µg/g). Todos os reagentes foram preparados conforme instruções específicas, sendo o TCA e o DTNB preparados no dia do uso. Durante todo o ensaio, as análises foram realizadas em ambiente controlado, com as amostras mantidas sob refrigeração durante todo o ensaio para garantir a estabilidade dos tiolatos.

## **4.9 Análise Estatística**

Os resultados foram analisados através do software GraphPad Prism 8.0.2 (San Diego, CA, EUA) para Windows. A normalidade de distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk para determinar se os dados foram paramétricos ou não paramétricos. Como todos os resultados foram considerados paramétricos, foram analisados por meio da análise de variância de duas vias (ANOVA *two-way*), seguida pelo teste de Tukey

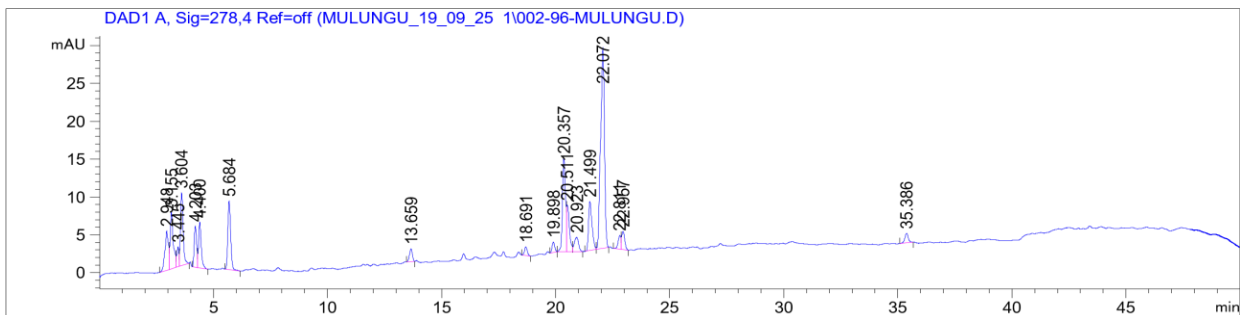
como pós-teste. Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), e as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p \leq 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização do extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina*

O extrato mostrou-se como um pó de coloração marrom claro, com teor de umidade em torno de 5% e teor de FT de 30,79 ( $\pm$  2,12) mg EAG/g de extrato. A análise do extrato por CLAE-DAD permitiu a obtenção do seu perfil cromatográfico, o qual está exibido na Figura 12.

**Figura 12** – Perfil cromatográfico do extrato hidroalcoólico de folhas de *E. velutina*, obtido por CLAE-DAD a 278 nm



### 5.2 Avaliação comportamental

#### 5.2.1 Efeitos da administração de EV50 e EV100 no teste de campo aberto

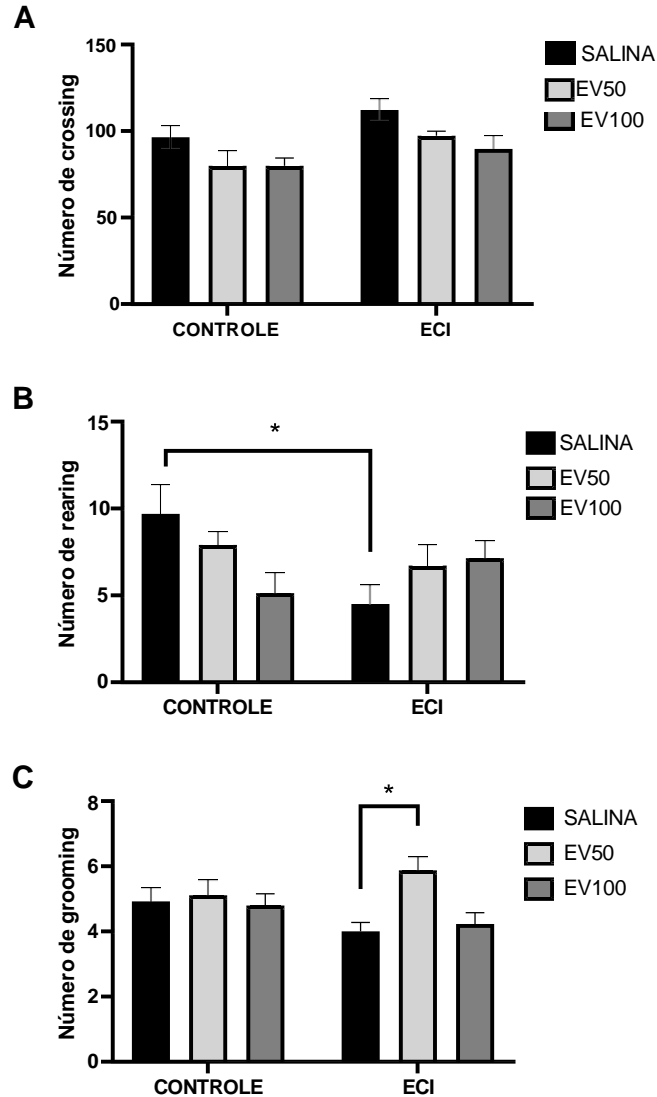
Os animais foram submetidos ao teste de campo aberto para a investigação da atividade locomotora e exploratória por meio dos parâmetros de *crossings*, *rearings* e *groomings*. A análise do número de *crossings* (cruzamentos), representada na Figura 13A, por ANOVA de duas vias revelou efeitos significativos tanto do fator modelo [ $F(1, 66) = 7,064$ ;  $P=0,0099$ ] quanto do fator tratamento [ $F(2, 66) = 5,462$ ;  $P=0,0064$ ]. No entanto, não foi observada interação significativa entre os fatores [ $F(2, 66) = 0,1982$ ;  $P=0,8207$ ], indicando que o efeito do tratamento foi semelhante nos dois modelos analisados. O teste de comparações múltiplas de Tukey não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

O número de *rearings* (exploração vertical) foi analisado por ANOVA de duas vias e revelou interação significativa entre os fatores modelo e tratamento [ $F(2, 65) = 4,960$ ;

$P=0,0099$ ], indicando que o efeito do tratamento variou de acordo com o modelo experimental. No entanto, não foram observados efeitos significativos nem para o fator modelo [ $F(1, 65) = 2,011$ ;  $P=0,1609$ ], nem para o fator tratamento [ $F(2, 65) = 0,5404$ ;  $P=0,5851$ ]. A análise *post hoc* pelo teste de comparações múltiplas de Tukey revelou diminuição significativa no número de *rearings* somente no grupo ECI tratado com solução salina 0,9% (ECI+SALINA) em comparação ao grupo controle (CONTROLE+SALINA) ( $P=0,0328$ ), como demonstrado na Figura 13B.

O número de *groomings* (movimento de autolimpeza) foi analisado por ANOVA de duas vias (Figura 13C) e não revelou interação significativa entre os fatores modelo e tratamento [ $F(2, 64) = 2,317$ ;  $P=0,1068$ ], nem efeito significativo do fator modelo [ $F(1, 64) = 0,597$ ;  $P=0,4427$ ]. Entretanto, foi observado efeito significativo do fator tratamento [ $F(2, 64) = 3,930$ ;  $P=0,0245$ ]. A análise *post hoc* pelo teste de comparações múltiplas de Tukey evidenciou aumento significativo no número de *groomings* no grupo ECI+EV50 em relação ao grupo ECI+SALINA ( $P=0,0249$ ).

**Figura 13** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a atividade exploratória a partir do número de *crossings*, *rearings* e *groomings* no teste de campo aberto em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.

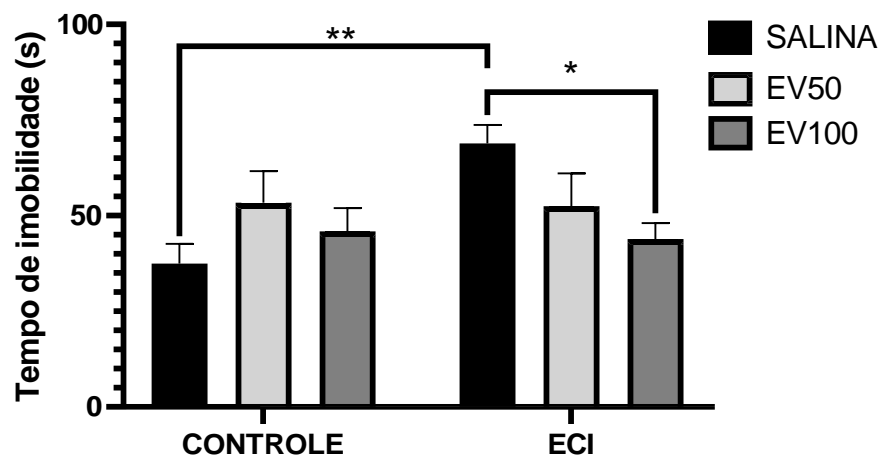


Número de *crossings* (A), de *rearings* (B) e de *groomings* (C) no teste de campo aberto. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de uma hora da última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a média  $\pm$  EPM (n = 8-15 animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Na figura, \*  $P < 0,05$ . Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

### 5.2.2 Efeitos da administração de EV50 e EV100 no comportamento depressivo-símile

Em relação ao teste de suspensão de cauda (Figura 14) a análise de ANOVA de duas vias revelou interação significativa entre os fatores modelo e tratamento [  $F(2, 61) = 5,132$ ;  $P=0,0087$ ]. Não foram observados efeitos significativos isolados para o fator modelo [ $F(1, 61) = 3,587$ ;  $P=0,0630$ ] nem para o fator tratamento [ $F(2, 61) = 1,366$ ;  $P=0,2628$ ]. A análise *post hoc* pelo teste de comparações múltiplas de Tukey evidenciou aumento significativo no tempo de imobilidade no grupo ECI tratado com solução salina (ECI+SALINA) em comparação ao grupo controle (CONTROLE+SALINA) ( $P=0,0049$ ). Além disso, o tratamento somente com a maior dose no modelo de estresse (ECI+EV100) foi capaz de reduzir significativamente o tempo de imobilidade em relação ao grupo modelo (ECI+SALINA) ( $P=0,0377$ ), indicando reversão do efeito depressor induzido pelo modelo.

**Figura 14** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre o comportamento depressivo-símile no teste de suspensão de cauda em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.

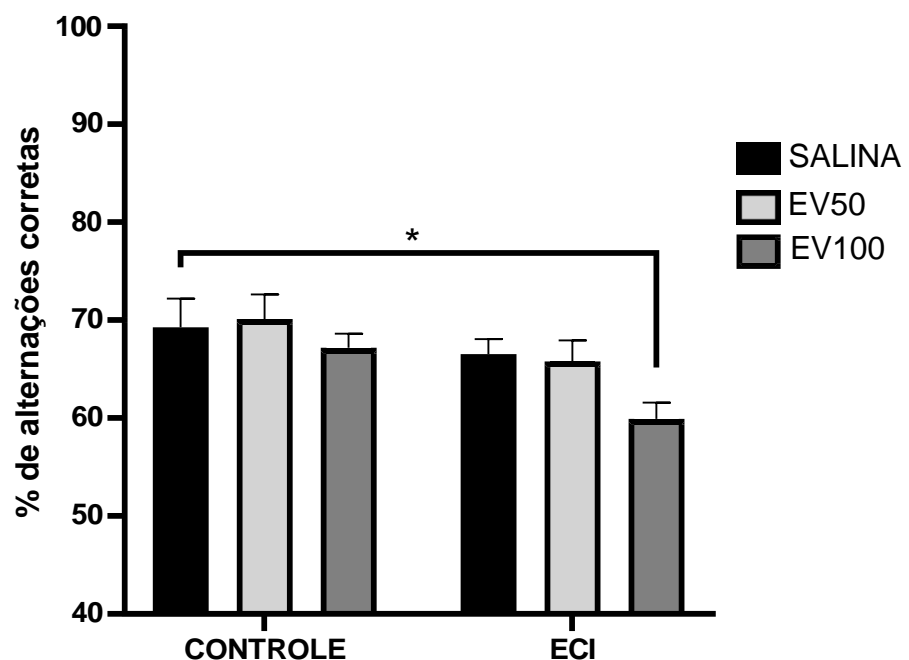


Tempo de imobilidade em segundos no teste da suspensão de cauda. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de uma hora da última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a média  $\pm$  EPM ( $n = 8-15$  animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Na figura, \*  $P<0,05$ ; \*\*  $P<0,01$ . Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

### 5.2.3 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na memória de trabalho através do teste de labirinto em Y (Y-Maze)

Para avaliação da memória de trabalho, o teste do labirinto em Y (Figura 15) foi analisado por ANOVA de duas vias, que evidenciou efeito significativo do fator modelo [F (1, 64) = 7,421; P=0,0083], sem efeito significativo do fator tratamento [F (2, 64) = 3,060; P=0,0538] nem interação entre os fatores [F (2, 64) = 0,659; P=0,5209]. O pós-teste de Tukey para múltiplas comparações revelou redução significativa no percentual de alternâncias corretas no grupo tratado com a maior dose (ECI+EV100) em comparação ao grupo controle (CONTROLE+SALINA) (P=0,0186), indicando interferência da memória de trabalho no grupo tratado com EV100 na presença do modelo de ECI.

**Figura 15** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória de trabalho no teste de labirinto em Y em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.

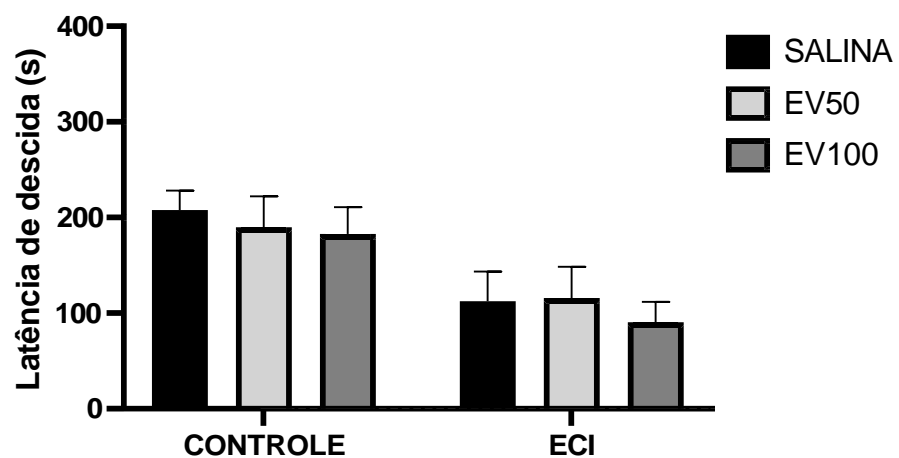


Percentagem de alternâncias corretas no teste de labirinto em Y. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de uma hora da última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a média  $\pm$  EPM (n = 8-15 animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Na figura, \* P<0,05. Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

#### 5.2.4 Efeitos da administração de EV50 e EV100 memória aversiva de curto prazo no teste de esquiua passiva

Os dados obtidos na avaliação da memória aversiva de curto prazo no teste de esquiua passiva (Figura 16) foram analisados por ANOVA de duas vias, que não evidenciou interação significativa entre os fatores modelo e tratamento [ $F(2, 66) = 0,074$ ;  $P=0,9285$ ], nem efeito significativo do fator tratamento [ $F(2, 66) = 0,432$ ;  $P=0,6513$ ]. Contudo, houve efeito significativo do fator modelo [ $F(1, 66) = 14,53$ ;  $P=0,0003$ ]. O pós-teste de múltiplas comparações de Tukey não revelou diferenças significativas entre os grupos.

**Figura 16** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória aversiva de curto prazo no teste de esquiua passiva em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.

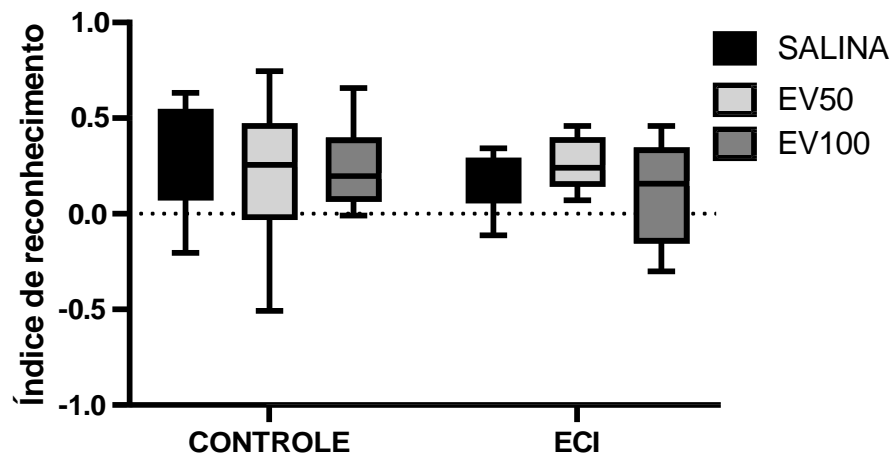


Tempo de latência de descida em segundos no teste de esquiua passiva. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de vinte e quatro horas da última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a média  $\pm$  EPM ( $n = 8-15$  animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

### 5.2.5 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na memória de reconhecimento

No teste de reconhecimento de objetos (Figura 17), a análise por ANOVA de duas vias não apresentou efeitos significativos relacionados ao fator modelo [ $F(1,63) = 1,148$ ;  $P=0,2881$ ], tratamento [ $F(2,63) = 0,292$ ;  $P=0,7480$ ] ou à interação entre eles [ $F(2,63) = 0,595$ ;  $P=0,5544$ ]. Igualmente, o pós-teste de Tukey para múltiplas comparações não evidenciou efeitos significativos entre os grupos estudados.

**Figura 17** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a memória de reconhecimento no teste de reconhecimento de objetos em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.

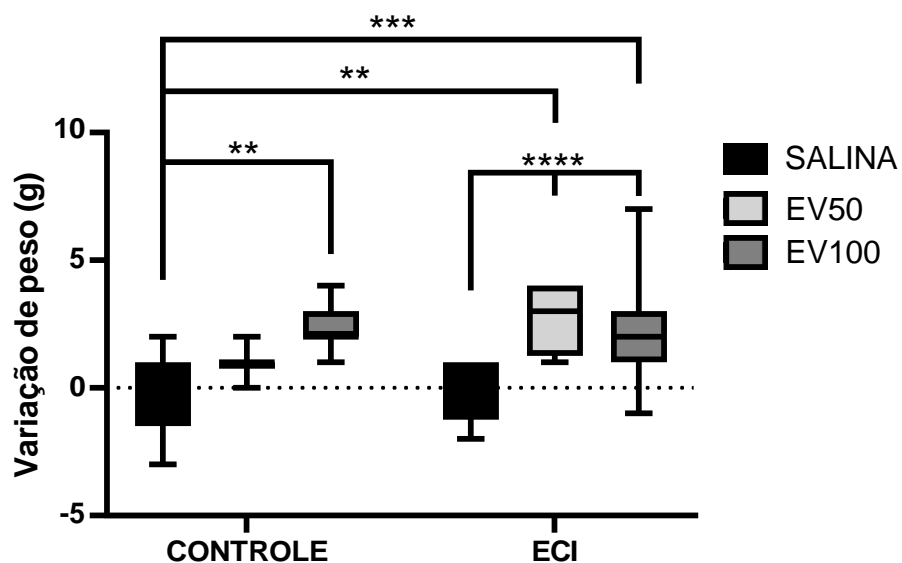


Índice de reconhecimento no teste de reconhecimento de objetos. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de vinte e quatro horas da última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada barra representa a mediana (Min-Max) da variação de peso ( $n= 8-15$  animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

### 5.3 Efeitos da administração de EV50 e EV100 na variação de peso dos animais

A análise da variação de peso (Figura 18) por meio de ANOVA de duas vias revelou efeito significativo do fator tratamento [ $F(2, 60) = 23,31; P < 0,0001$ ] e da interação entre os fatores modelo e tratamento [ $F(2, 60) = 3,734; P = 0,0296$ ], mas sem efeito significativo do fator modelo isoladamente [ $F(1, 60) = 2,332; P = 0,1320$ ]. O pós-teste de Tukey para múltiplas comparações indicou que o grupo CONTROLE+EV100 apresentou variação significativa, com aumento de peso em relação ao grupo controle ( $P = 0,0023$ ). Além disso, os grupos ECI+EV50 ( $P = 0,0015$ ) e ECI+EV100 ( $P = 0,0007$ ) também apresentaram aumento significativo na variação de peso em comparação ao grupo CONTROLE+SALINA e em comparação ao grupo do modelo ECI+SALINA ( $P < 0,0001$  para ambos).

**Figura 18** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre a variação de peso em animais submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.



Variação do peso dos animais (g) ao longo do protocolo. Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Os animais foram pesados nos dias 1 e 21 do protocolo e foi calculada a diferença entre os pesos obtidos. Cada barra representa a mediana (Min-Max) da variação de peso ( $n = 8-15$  animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Na figura, \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ; \*\*\*\*  $P < 0,0001$ . Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

## 5.4 Avaliação neuroquímica

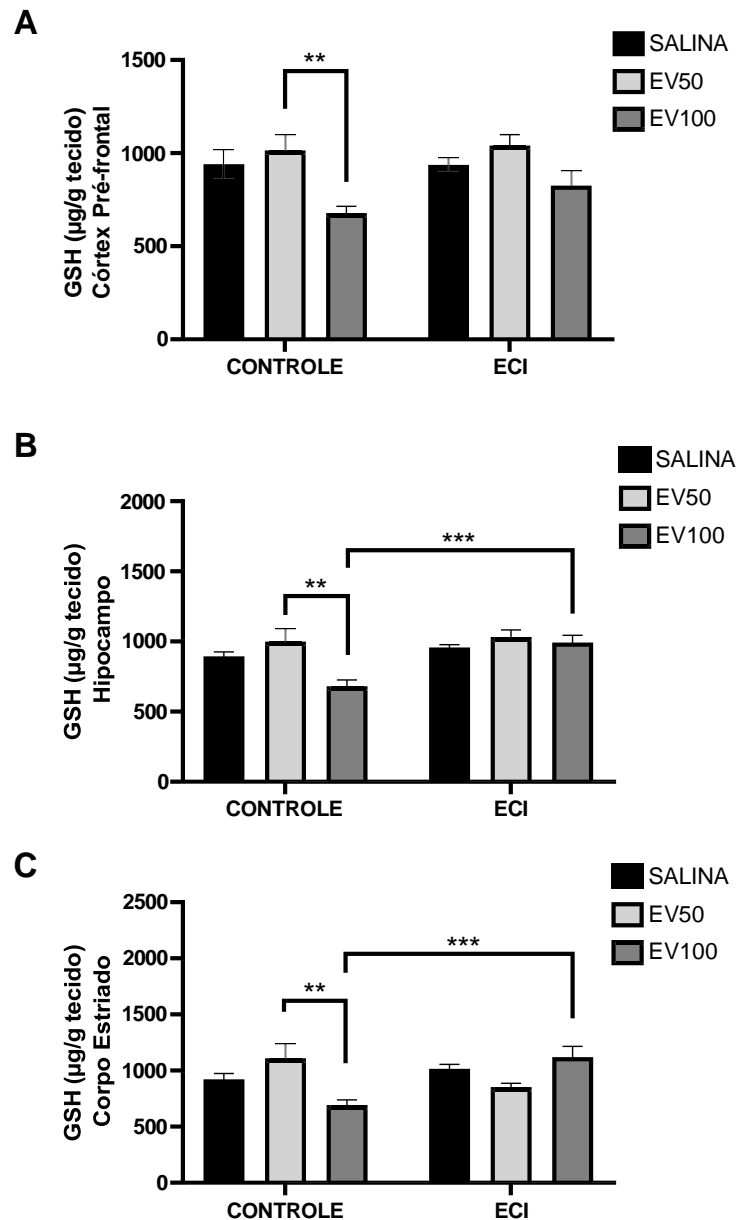
### 5.4.1 Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre parâmetros de glutathiona reduzida (GSH)

A análise dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) em  $\mu\text{g/g}$  de tecido no córtex pré-frontal (CPF), representada na Figura 19A, demonstrou que o fator tratamento apresentou efeito significativo [ $F(2, 60) = 10,46$ ;  $P=0,0001$ ], enquanto os fatores modelo e a interação entre os fatores não mostraram diferenças estatisticamente significativas. O pós-teste de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos CONTROLE+EV100 e CONTROLE+EV50 ( $P=0,0334$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos submetidos ao protocolo de estresse (ECI).

A análise dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) em  $\mu\text{g/g}$  de tecido no hipocampo (HC), representada na Figura 19B, demonstrou que tanto o fator tratamento [ $F(2, 58) = 5,678$ ;  $P=0,0056$ ], quanto o fator modelo [ $F(1, 58) = 9,011$ ;  $P=0,0040$ ], assim como a interação entre os fatores [ $F(2, 58) = 4,320$ ;  $P=0,0178$ ] apresentaram efeitos estatisticamente significativos. O pós-teste de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos CONTROLE+EV100 e CONTROLE+EV50 ( $P=0,0005$ ) e CONTROLE+EV100 e ECI+EV100 ( $P=0,0003$ ).

A análise dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) em  $\mu\text{g/g}$  de tecido no corpo estriado (CE), representada na Figura 19C, demonstrou que a interação entre os fatores tratamento e modelo apresentou efeito estatisticamente significativo [ $F(2, 61) = 9,947$ ;  $P=0,0002$ ]. Entretanto, os fatores modelo [ $F(1, 61) = 1,867$ ;  $P=0,1768$ ] e tratamento [ $F(2, 61) = 0,599$ ;  $P=0,5527$ ] isoladamente não mostraram efeitos significativos. Esses resultados indicam que o impacto do tratamento nos níveis de GSH no corpo estriado depende do modelo experimental adotado, sugerindo uma modulação combinada do estresse e do tratamento sobre a capacidade antioxidante nesta região cerebral. O pós-teste de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos CONTROLE+EV100 e CONTROLE+EV50 ( $P=0,0024$ ) e CONTROLE+EV100 e ECI+EV100 ( $P=0,0004$ ).

**Figura 19** – Efeitos da administração de EV50 e EV100 sobre os níveis de glutatona reduzida nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos submetidos ao modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.



Níveis de glutatona reduzida (GSH) do córtex pré-frontal (A), hipocampo (B) e corpo estriado (C). Os animais foram submetidos a diferentes eventos estressores por 21 dias e entre os dias 15 e 21 de protocolo, receberam solução salina 0,9% (v.o.), EV50 (50 mg/kg) (v.o) ou EV100 (100 mg/kg) (v.o.). Após um intervalo de vinte e quatro horas da última administração, as amostras foram coletadas. Cada coluna representa a média  $\pm$  EPM (n = 8-15 animais/grupo). Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Na figura, \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ . Abreviações: ECI – estresse crônico imprevisível; SALINA – solução salina 0,9%; EV50 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 50 mg/kg; EV100 – extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* 100 mg/kg.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos do extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* em camundongos machos submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível (ECI), avaliando parâmetros de comportamento, memória, variação de peso e defesas antioxidantes. Embora esta espécie já tenha sido associada a propriedades ansiolíticas e moduladoras do sistema nervoso central, até o momento, seu impacto direto sobre a cognição em um contexto de estresse crônico ainda não havia sido avaliado.

O teste de campo aberto é amplamente utilizado para avaliar a atividade locomotora e comportamento exploratório em roedores, cuja redução nos parâmetros de *crossings*, *rearings* e *groomings* podem refletir apatia ou alterações emocionais compatíveis com quadros depressivos. Além disso, o teste permite identificar efeitos colaterais de intervenções farmacológicas, diferenciando efeitos específicos, como o efeito antidepressivo estudado, ou de respostas inespecíficas, como sedação ou hiperatividade (Choleris *et al.*, 2001).

No presente estudo, o número de cruzamentos (*crossings*), utilizado como indicador da atividade locomotora geral dos animais, não foi alterado entre os grupos estudados, o que sugere que não houve comprometimento da locomoção espontânea e nem efeito estimulante, indicando a preservação da mobilidade espontânea dos animais e validando os demais parâmetros estudados (Choleris *et al.*, 2001; Sestakova *et al.*, 2013).

O comportamento de *rearing* (levantamentos), que consiste na elevação vertical do animal, é considerado um importante comportamento exploratório, particularmente em novos ambientes. Ao aumentar a altura do solo, acredita-se que o *rearing* facilita o processamento de pistas ambientais distantes, como visuais e olfativas, que são particularmente importantes para orientar direção e mapeamento espacial (Shan *et al.*, 2025). Neste estudo, esse dado mostrou-se reduzido em animais submetidos ao ECI em relação ao grupo controle, corroborando esse achado, estudos descrevem o *rearing* como um parâmetro sensível a estados de estresse e ansiedade, sendo inversamente correlacionado a sinais de apatia e, além disso, tem sido associado a alterações morfológicas no hipocampo (Sturman; Germain; Bohacek, 2018). Dessa forma, a diminuição observada é consistente com descrições da literatura para modelos de depressão, refletindo menor motivação e atividade exploratória (Sturman; Germain; Bohacek, 2018; Wang *et al.*, 2017).

O *grooming*, por sua vez, é um comportamento de autolimpeza inato regulado por diferentes neurotransmissores, hormônios e regiões cerebrais, sendo sensível a psicofármacos

e frequentemente utilizado como marcador de estresse, ansiedade e depressão, pois alterações nesse comportamento podem refletir distúrbios emocionais em roedores (Kalueff; Tuohimaa, 2004; Smolinsky *et al.*, 2009). Nesta pesquisa, observamos um aumento significativo no *grooming* em animais tratados com EV50 submetidos ao ECI em comparação ao grupo modelo (ECI+SALINA), efeito não reproduzido na dose de 100 mg/kg. Esse achado sugere que o extrato pode modular esse comportamento em situações de estresse, possivelmente por mecanismos relacionados ao sistema dopaminérgico do corpo estriado, em especial no núcleo accumbens, já que estas vias estão diretamente envolvidas na regulação do *grooming* (Kalueff *et al.*, 2016). Curiosamente, Dias *et al.* (2019) relataram aumento do *grooming* em animais saudáveis tratados com extrato etanólico de *E. velutina* (200 mg/kg), mas não observaram o mesmo efeito em um modelo de esquizofrenia induzido por cetamina.

Os achados no teste de campo aberto reforçam a hipótese de que os efeitos da *E. velutina* possuem perfil dose-dependente e podem variar de acordo com o contexto experimental e o método de extração empregado. Além disso, não foram observados sinais de atividade depressora do SNC, um dado relevante, pois estudos anteriores reportaram que doses mais elevadas (200 a 800 mg/kg) do extrato reduzem de forma acentuada a atividade locomotora, o *rearing* e o *grooming* em animais saudáveis, com efeitos sedativos semelhantes aos benzodiazepínicos (Dantas *et al.*, 2004; Vasconcelos *et al.*, 2004). Assim, a utilização de doses mais baixas, como neste estudo, justifica-se pela busca de potenciais efeitos antidepressivos, minimizando a influência de um perfil sedativo já descrito em concentrações mais altas.

A depressão é um transtorno multifatorial, fortemente associada à exposição a eventos estressantes, o que contribui para sua ocorrência, gravidade e recorrência (Job; Kirschbaum; Steptoe, 2020). O estresse crônico promove a disfunção do eixo HHA, um dos principais mecanismos envolvidos na resposta fisiológica ao estresse e associado ao desenvolvimento de alterações comportamentais e distúrbios neuropsicológicos como a depressão (Lee *et al.*, 2022). Para investigar essa relação, utilizou-se o modelo de ECI como protocolo de estudo, que consiste na exposição dos animais a estressores leves e aleatórios, resultando em alterações comportamentais, como anedonia e apatia, além de disfunções neuroendócrinas semelhantes às observadas na depressão. Assim, o ECI é uma ferramenta válida para o estudo da fisiopatologia e de novas abordagens terapêuticas (Nollet *et al.*, 2021).

O teste de suspensão de cauda (TSC), amplamente empregado para a avaliação de substâncias com potencial efeito antidepressivo, expõe o animal a uma situação de estresse inescapável, na qual o tempo de imobilidade é interpretado como um indicativo de desistência

comportamental associada à depressão (Cryan; Mombereau; Cedric, 2005; Steru *et al.*, 1985). Neste estudo, o TSC confirmou a efetividade do modelo, uma vez que os animais submetidos ao ECI apresentaram aumento significativo no tempo de imobilidade em relação ao grupo controle, em concordância com estudos prévios (Sousa *et al.*, 2022; Zhu *et al.*, 2014).

De forma relevante, o tratamento com EV100 reverteu significativamente o aumento da imobilidade induzido pelo ECI, resultado que sugere um efeito antidepressivo do extrato nesta dose. Esse achado é particularmente importante visto que evidencia um potencial terapêutico ainda pouco descrito para a espécie, em especial quando avaliado em um modelo validado de depressão. Estudos anteriores, como os de Ribeiro *et al.* (2006) e Dantas *et al.* (2004), não relataram efeitos consistentes do extrato de *E. velutina* em testes como o TSC e nado forçado. No entanto, várias diferenças metodológicas relevantes podem justificar a divergência, enquanto no presente estudo foi utilizado extrato hidroalcoólico administrado por via oral em animais submetidos ao modelo de ECI, os trabalhos mencionados empregaram extratos aquosos, diferentes vias de administração (intraperitoneal) e animais saudáveis, sem indução de estresse crônico. Essas distinções ressaltam a importância de considerar o tipo de extrato, a via e o contexto experimental na interpretação dos efeitos da planta.

De fato, a composição fitoquímica de extratos do gênero *Erythrina* varia significativamente conforme o método de extração, o que resulta em atividades biológicas diferentes. Estudos comparativos demonstram que solventes como etanol, metanol e água influenciam tanto o conteúdo de metabólitos como o espectro de compostos com potencial farmacológico, incluindo flavonoides (Silva *et al.*, 2016). Quanto à *E. velutina*, existem cerca de 244 compostos químicos isolados, com predominância de alcaloides e flavonoides, reforçando o papel dessas classes químicas na atividade ansiolítica, anticonvulsivante e neuroprotetora da espécie (Adetunji *et al.*, 2024). Esses achados reforçam a importância de padronizar a preparação dos extratos para assegurar maior capacidade de comparação e interpretação de resultados farmacológicos.

A disfunção cognitiva, especialmente os déficits de memória e funções executivas, constitui um dos aspectos mais persistentes e incapacitantes da depressão, permanecendo mesmo após a remissão dos sintomas afetivos (Lam *et al.*, 2014). Esses prejuízos estão entre as principais queixas dos pacientes, por dificultarem a vida social e profissional e aumentarem o risco de recaídas, o que reforça a importância de estratégias terapêuticas que também considerem a função cognitiva (Rock *et al.*, 2014). Nesse sentido, a investigação de plantas medicinais que apresentem efeito antidepressivo sem prejuízo da cognição torna-se de extrema relevância. A *E. velutina* já demonstrou efeitos ansiolíticos e moduladores do sistema

nervoso central tanto com o extrato da casca do caule (Raupp *et al.*, 2008) quanto com o extrato das folhas (Teixeira-Silva *et al.*, 2008). No entanto, os estudos sobre seu impacto direto na cognição, especialmente em modelos de depressão, permanecem escassos, evidenciando a importância da avaliação de parâmetros de cognição nesta pesquisa.

O labirinto em Y é uma ferramenta essencial para triagem comportamental de diversos modelos animais, pois avalia a tendência natural em alternar entre os braços do labirinto como forma de exploração, além de ser menos propensa a induzir estresse e medo (Kim *et al.*, 2023; Sarter, Bodewitz e Stephens, 1988). Neste trabalho, os animais do grupo ECI não apresentaram prejuízo neste teste. No entanto, a administração de EV100 em camundongos submetidos ao ECI foi associada a um desempenho inferior, indicando possível comprometimento da memória de trabalho. Esse resultado sugere que o extrato pode interferir em processos cognitivos, hipótese reforçada por estudos prévios com a espécie (Dantas *et al.*, 2004; Raupp *et al.*, 2008; Teixeira-Silva *et al.*, 2008).

A memória emocional, no caso a memória aversiva, pode estar comprometida na depressão. Além disso, o estresse favorece respostas automáticas em detrimento de decisões conscientes, intensificando a evitação a estímulos aversivos e prejudicando a tomada de decisão, especialmente em pessoas deprimidas (Sebold *et al.*, 2019). O teste de esQUIVA passiva avalia a capacidade do animal de inibir um comportamento instintivo, como descer de uma plataforma, para evitar uma consequência aversiva. O aumento no tempo de descida reflete a retenção dessa memória, refletindo processos de aprendizagem dependentes do hipocampo (Ögren; Stiedl, 2015). Neste teste, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos, sugerindo que o protocolo de estresse crônico empregado não comprometeu a memória emocional nas condições estudadas. Embora estudos semelhantes relatem prejuízos (Joëls *et al.*, 2017), a literatura indica que os déficits cognitivos associados ao estresse crônico variam conforme a intensidade, a duração e a natureza do estressor (Conrad, 2010).

A memória de reconhecimento é comprometida na depressão (Watts; Morris; Macleod, 1987) e está relacionada à identificação de estímulos familiares em relação aos novos e envolve estruturas do lobo temporal medial, como os córtices perirrinal, entorrinal e o hipocampo. No teste de reconhecimento de objetos, é avaliado o tempo de exploração de um objeto novo em comparação com um previamente apresentado e uma baixa exploração sugere déficit de memória ou amostragem insuficiente (Cohen; Stackman, 2015). Neste estudo, o teste não revelou diferenças significativas entre os grupos, indicando que o modelo de ECI não induziu déficits perceptíveis na memória de reconhecimento, e que o extrato nas duas

doses também não interferiu nesse parâmetro.

Os achados obtidos sugerem que as doses do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* (50 e 100 mg/kg), não exerceram efeitos protetores consistentes sobre as funções de memória estudadas. O pior desempenho no labirinto em Y corrobora com os achados de Dantas *et al.* (2004), Raupp *et al.* (2008) e Teixeira-Silva *et al.* (2008), que também observaram efeitos inibitórios, sugerindo uma possível ação central do extrato sobre circuitos associados à memória. É importante destacar que esses estudos foram conduzidos em animais saudáveis, ou seja, não utilizaram modelos experimentais com indução de fenótipo depressivo-símile ou ansiolítico-símile, o que limita comparações diretas com o presente estudo. Ainda, Dantas *et al.* (2004) sugerem que essa interferência pode estar relacionada à ação do extrato sobre o hipocampo e regiões corticais associadas, como o córtex entorrinal.

Em contraste, Rodrigues *et al.* (2017) observaram efeitos neuroprotetores contra déficits cognitivos em um modelo de isquemia, com doses mais altas (200 a 400 mg/kg), por meio da modulação negativa da neurotransmissão glutamatérgica via receptores NMDA. Esses dados reforçam que os efeitos do extrato sobre a cognição não são uniformes, variando conforme o contexto neurobiológico, modelo experimental e a dose utilizada.

Em conjunto, os resultados indicam que, nas condições aqui adotadas, o modelo de ECI não produziu déficits consistentes de memória, e o extrato de *E. velutina* também não exerceu efeito protetor, mas tampouco causou prejuízos cognitivos de forma consistente. Essa ausência de alterações pode estar relacionada tanto às características do extrato quanto ao protocolo experimental utilizado. Conrad (2010) ressalta que protocolos mais curtos ou moderados podem não induzir déficits robustos, enquanto períodos mais longos de exposição tendem a gerar alterações mais consistentes, sobretudo em tarefas dependentes do hipocampo, reforçando a necessidade de estudos futuros com variações de duração e intensidade do estresse. Vale ressaltar que, diferentemente do que ocorre com diversos antidepressivos de uso clínico, em especial os tricíclicos e a paroxetina, frequentemente associados a prejuízos cognitivos e efeitos sedativos decorrentes de suas propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas (Reimers; Odin; Ljung, 2025), o extrato de *E. velutina*, no protocolo experimental utilizado, não comprometeu de forma consistente os parâmetros de memória.

Tendo em vista que a depressão e os modelos de estresse crônico não se restringem a alterações comportamentais, mas englobam também aspectos metabólicos e neuroendócrinos, torna-se relevante analisar parâmetros fisiológicos adicionais, como o peso corporal. De fato, a variação de peso é reconhecida como um marcador sensível de disfunções metabólicas associadas à ativação do eixo HHA em modelos de depressão (Willner, 2017).

Nesta pesquisa, a variação de peso corporal não foi alterada pelo modelo ECI em relação ao grupo controle. No entanto, o tratamento com o extrato de *E. velutina* promoveu aumento ponderal em diferentes condições. Entre os grupos controle, EV50 resultou em maior ganho de peso. Já nos animais submetidos ao ECI, EV100 elevou significativamente o ganho em relação aos demais grupos. Vale destacar que, como o ECI não reduziu o peso dos animais, logo, o efeito relatado não se trata de reversão de um déficit, mas de um aumento associado ao extrato.

Embora não existam, até o momento, estudos avaliando especificamente os efeitos de *E. velutina* sobre parâmetros metabólicos, trabalhos com outras espécies do gênero *Erythrina* apontam que podem modular tais parâmetros. Extratos de *E. lysistemon* e *E. variegata* já foram associados a alterações no perfil lipídico, glicêmico e na redução de gordura corporal em modelos animais, enquanto *E. fusca* não apresentou efeitos consistentes sobre o peso (Balamurugan; Shantha, 2010; Nhung; Quoc, 2023; Njamen *et al.*, 2007). Em conjunto, esses achados indicam que espécies do gênero *Erythrina* podem modular parâmetros metabólicos, o que reforça, a partir dos resultados deste estudo, a necessidade de investigar com maior profundidade os potenciais efeitos de *E. velutina*, considerando sua diversidade fitoquímica e o potencial biológico já descrito na literatura.

O estresse oxidativo tem sido apontado como um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da depressão, associado à redução das defesas antioxidantes e ao aumento de danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA (Maes *et al.*, 2011). Nesse contexto, compostos naturais com potencial antioxidante vêm sendo amplamente investigados como candidatos terapêuticos. A *E. velutina* apresenta em sua composição flavonoides e outros compostos fenólicos com propriedades antioxidantes já descritas pelo nosso grupo de pesquisa (Dias *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2016).

A glutathiona reduzida (GSH) é o principal antioxidante endógeno do SNC, atuando como regulador do estado redox e protetor contra danos oxidativos induzidos por estresse, além de desempenhar papéis importantes na manutenção das funções fisiológicas de todas as células *in vivo* (Aoyama, 2021). Evidências crescentes indicam que o estresse crônico reduz os níveis de GSH, favorecendo a vulnerabilidade do cérebro ao dano oxidativo (Bhatt; Nagappa; Patil, 2020). Nesse sentido, a avaliação dos níveis de GSH fornece um marcador relevante da resposta antioxidante em modelos de depressão.

No presente estudo, os níveis de GSH apresentaram padrão semelhante nas três regiões cerebrais analisadas. Foi observado que a dose de 100 mg/kg em animais saudáveis esteve associada a menores níveis de GSH quando comparada à dose de 50 mg/kg nas três

áreas, sugerindo que doses mais altas podem não favorecer a manutenção do equilíbrio redox. Entretanto, no hipocampo e no corpo estriado, os animais submetidos ao ECI tratados com EV100 apresentaram níveis mais elevados de GSH em comparação àqueles tratados com a mesma dose em condição basal. Esse achado sugere que a presença do estresse pode ter modulado a resposta antioxidante ao extrato, de forma a favorecer a manutenção relativa da homeostase redox em regiões críticas para a regulação emocional e cognitiva.

A literatura apoia a relevância da avaliação por áreas cerebrais de GSH em modelos de estresse crônico. Ahmad *et al.* (2010) demonstraram que o estresse crônico imprevisível reduz significativamente os níveis de GSH no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado, acompanhado de aumento da peroxidação lipídica e redução de enzimas antioxidantes como SOD e catalase, evidenciando uma vulnerabilidade particular dessas regiões à sobrecarga oxidativa. De forma complementar, nossos resultados sugerem que, embora *E. velutina* não tenha elevado os níveis de GSH, a modulação observada em animais estressados tratados com EV100 pode indicar uma interação entre o estado de animais sob estresse ou não e a ação do extrato.

Ainda que os efeitos observados tenham sido limitados nas doses utilizadas, estudos anteriores já demonstraram propriedades antioxidantes de *E. velutina*. Silva *et al.* (2016) identificaram compostos fenólicos bioativos no extrato etanólico, como hesperetina, sigmoidina C e ácido rizônico, com atividade antioxidante e neuroprotetora *in vitro*. Complementando esses achados, Dias *et al.* (2019) relataram que o extrato padronizado restaurou níveis de GSH no córtex pré-frontal e no corpo estriado após uma depleção induzida por cetamina, além de inibir a peroxidação lipídica em diferentes regiões, em um efeito dose-dependente associado aos flavonoides. Cabe ressaltar que, esses achados foram obtidos em um modelo de esquizofrenia, cujo fenótipo difere daquele avaliado no presente estudo.

Além disso, evidências farmacológicas sugerem que os efeitos centrais de *E. velutina* resultam da interação com múltiplos alvos moleculares. Carvalho *et al.* (2009) relataram participação de receptores muscarínicos e GABA-A para o extrato aquoso, enquanto Rodrigues *et al.* (2017) demonstraram efeito neuroprotetor do extrato etanólico frente à excitotoxicidade glutamatérgica. Essa diversidade de mecanismos pode contribuir para a variabilidade de efeitos observados conforme dose, modelo experimental e parâmetro avaliado.

Em conjunto, nossos achados indicam que o extrato hidroalcoólico de *E. velutina* não promoveu aumento nos níveis de GSH, apresentando variações que parecem depender do estado de estresse dos animais. Dessa forma, nossos resultados reforçam a relevância de

estudos futuros que explorem diferentes doses, protocolos e condições experimentais, visando esclarecer o real impacto de *E. velutina* sobre o equilíbrio redox.

Por fim, trata-se do primeiro estudo a investigar os efeitos relacionados à memória e cognição de *E. velutina* em camundongos machos submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível, contribuindo de forma inédita para a compreensão do potencial terapêutico da espécie. Os resultados reforçam a necessidade de investigações futuras que avaliem diferentes doses, protocolos experimentais, métodos de extração e a caracterização fitoquímica detalhada do extrato, de modo a elucidar melhor seus mecanismos de ação e aplicações frente a distúrbios associados ao estresse crônico.

### **6.1 Limitações**

Apesar dos resultados relevantes obtidos, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O número reduzido de animais por grupo pode ter limitado a detecção de efeitos mais sutis nos parâmetros avaliados. Além disso, a ausência de um grupo tratado com antidepressivo de referência, como a desvenlafaxina, restringiu comparações diretas com tratamentos farmacológicos bem consolidados. No que se refere ao estresse oxidativo, foi avaliada apenas a glutatona reduzida (GSH) como marcador do sistema antioxidante, não tendo sido incluídos outros parâmetros complementares, como a atividade enzimática (superóxido dismutase, catalase) ou índices de peroxidação lipídica (malondialdeído) por limitações metodológicas. Essa limitação reduziu a possibilidade de uma caracterização mais abrangente dos mecanismos envolvidos.

Vale destacar também a ausência de caracterização fitoquímica do extrato utilizado. Embora saibamos que *E. velutina* possui diversos fitoquímicos como alcaloides e flavonoides com potencial no SNC, não foi realizada a análise detalhada dos constituintes presentes neste extrato hidroalcoólico específico, impedindo a correlação direta entre os efeitos observados e os compostos bioativos específicos. Ressalta-se que a caracterização futura permitirá não apenas a padronização do extrato, mas também a identificação de marcadores químicos para estudos subsequentes, aspecto essencial para a validação farmacológica desta espécie.

### **6.2 Perspectivas futuras**

Considerando os resultados obtidos, algumas perspectivas se destacam para o

aprofundamento desta linha de pesquisa. Estudos futuros devem incluir a caracterização fitoquímica detalhada do extrato, visando identificar os compostos responsáveis pelos efeitos observados. A investigação de outras doses e esquemas de tratamento poderá esclarecer melhor o perfil dose-dependente do extrato, especialmente no contexto de efeitos comportamentais e metabólicos. Além disso, a ampliação das análises neuroquímicas, incluindo marcadores de neuroplasticidade (como o BDNF) e de inflamação, intimamente relacionados ao estresse oxidativo, poderá contribuir de forma decisiva para a elucidação dos mecanismos de ação.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, o modelo de estresse crônico imprevisível induziu alterações compatíveis com um fenótipo depressivo-símile, evidenciadas pela redução do *rearing* e pelo aumento da imobilidade no teste de suspensão de cauda. O tratamento com o extrato hidroalcoólico de *Erythrina velutina* apresentou efeitos variados conforme a dose e o contexto experimental, com a maior dose estudada sugerindo possível efeito antidepressivo. Por outro lado, somente quando associada ao modelo de estresse, essa mesma dose esteve relacionada a desempenho inferior na memória de trabalho, mas sem comprometer de forma consistente outros parâmetros cognitivos avaliados. Adicionalmente, o extrato promoveu aumento ponderal e não reduziu os níveis de GSH em comparação ao grupo controle, o que sugere ausência de efeitos deletérios sobre o equilíbrio redox. Esses achados, embora iniciais, indicam que o extrato não compromete a homeostase redox e pode interagir com vias metabólicas e oxidativas relevantes na fisiopatologia da depressão.

## 8 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, Maria de Fátima et al. Levantamento das plantas medicinais usadas na região Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 472-508, 2008.
- AHERN, Elayne; SEMKOVSKA, Maria. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. **Neuropsychology**, v. 31, n. 1, p. 52, 2017.
- 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.
- AHMAD, F.; ANWAR, F.; HIRA, S. Review on medicinal importance of Fabaceae family. **Pharmacologyonline**, v. 3, p. 151-157, 2016.
- AIRAKSINEN, Eija et al. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. **Psychological medicine**, v. 34, n. 1, p. 83-91, 2004.
- 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.
- ALMEIDA, C. F. C. B. R. et al. Life strategy and chemical composition as predictors of the selection of medicinal plants from the caatinga (Northeast Brazil). **Journal of arid environments**, v. 62, n. 1, p. 127-142, 2005.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5a edição revisada. **Washington: American Psychiatric Association**, 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **What Is Depression?** 2024. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>>. Acesso em 13 de junho de 2025.
- AOYAMA, Koji. Glutathione in the Brain. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 9, p. 5010, 2021.
- AZANI, Nasim et al. A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny: The Legume Phylogeny Working Group (LPWG). **Taxon**, v. 66, n. 1, p. 44-77, 2017.
- BAJPAI, Ashutosh et al. Oxidative stress and major depression. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 8, n. 12, p. CC04, 2014.
- BECK, Aaron T. Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. **Harper & Row**, 1967.

- BALAMURUGAN, G.; SHANTHA, A. Effect of *Erythrina variegata* seed extract on hyperlipidemia elicited by high-fat diet in wistar rats. **Journal of pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 2, n. 4, p. 350-355, 2010.
- BEAN, A. R. A taxonomic revision of *Erythrina* L.(Fabaceae: Faboideae) in Australia. **Austrobaileya**, p. 641-658, 2008.
- BERGFELD, Isidor O. et al. Treatment-resistant depression and suicidality. **Journal of affective disorders**, v. 235, p. 362-367, 2018.
- BHATT, Shvetank; NAGAPPA, Anantha Naik; PATIL, Chandragouda R. Role of oxidative stress in depression. **Drug discovery today**, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020.
- BOWER, Gordon H. Mood and memory. **American psychologist**, v. 36, n. 2, p. 129, 1981.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. Brasília, 2020.
- BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, 2022.
- BREMNER, Douglas J. et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. **Biological psychiatry**, v. 51, n. 4, p. 273-279, 2002.
- CAMPBELL, Stephanie; MACQUEEN, Glenda. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 417-426, 2004.
- CARVALHO, Ana Carla CS et al. Evidence of the mechanism of action of *Erythrina velutina* Willd (Fabaceae) leaves aqueous extract. **Journal of ethnopharmacology**, v. 122, n. 2, p. 374-378, 2009.
- CHACON, Daisy Sotero et al. Non-target molecular network and putative genes of flavonoid biosynthesis in *Erythrina velutina* Willd., a Brazilian semiarid native woody plant. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 947558, 2022.
- CHAKRABARTY, Trisha; HADJIPAVLOU, George; LAM, Raymond W. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: assessment, impact, and management. **Focus**, v. 14, n. 2, p. 194-206, 2016.
- CHANG, Cheng-Chen et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 193, n. 1, p. 1-6, 2011.
- CHOLERIS, E. et al. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 25, n. 3, p. 235-260, 2001.

COHEN, Sarah J.; STACKMAN J. R.; Robert W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. **Behavioural brain research**, v. 285, p. 105-117, 2015.

CONRAD, Cheryl D. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 742-755, 2010.

CORREIA, Ana Salomé; CARDOSO, Armando; VALE, Nuno. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 470, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951986/>. Acesso em: 31 ago. 2025.

COWEN, P. J. Not fade away: the HPA axis and depression. **Psychological medicine**, v. 40, n. 1, p. 1-4, 2010.

CHRISTENHUSZ, Maarten JM; BYNG, James. The number of known plants species in the world and its annual increase. **Phytotaxa**, v. 261, n. 3, p. 201-217, 2016.

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.

CUI, Lulu. et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 9, n. 1, p. 30, 2024.

CUIJPERS, Pim. The challenges of improving treatments for depression. **Jama**, v. 320, n. 24, p. 2529-2530, 2018.

DANTAS, MC de 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.

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.

DENOBLE, Victor J. et al. Vinpocetine: nootropic effects on scopolamine-induced and hypoxia-induced retrieval deficits of a step-through passive avoidance response in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 24, n. 4, p. 1123-1128, 1986.

DOBREK, Lukasz; GŁOWACKA, Krystyna. Depression and its phytopharmacotherapy—a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4772, 2023.

DREVETS, Wayne C. et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. **Nature**, v. 386, n. 6627, p. 824-827, 1997.

EACHUS, Helen; RYU, Soojin. Glucocorticoid effects on the brain: from adaptive developmental plasticity to allostatic overload. **Journal of Experimental Biology**, v. 227, p. jeb246128, 2024.

ELIAS, Elias; ZHANG, Ariel Y.; MANNERS, Melissa T. Novel pharmacological approaches to the treatment of depression. **Life**, v. 12, n. 2, p. 196, 2022.

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.

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; DE 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.

FURINI, Cristiane R. et al.  $\beta$ -Adrenergic receptors link NO/sGC/PKG signaling to BDNF expression during the consolidation of object recognition long-term memory. **Hippocampus**, v. 20, n. 5, p. 672-683, 2010.

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.

GAO, Li. et al. Prevalence of depression among Chinese university students: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 15897, 2020.

GELFUSO, Erica A. et al. New insights in the mode of action of (+)-erythravine and (+)-11 $\alpha$ -hydroxy-erythravine alkaloids. **European Journal of Pharmacology**, v. 885, p. 173390, 2020.

GOLD, Paul E. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. **Behavioral and neural biology**, v. 46, n. 1, p. 87-98, 1986.

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

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.

HALL, Calvin S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative psychology**, v. 18, n. 3, p. 385, 1934.

HASHIMOTO, Shoko et al. Neuronal glutathione loss leads to neurodegeneration involving gasdermin activation. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1109, 2023.

IOB, Eleonora; KIRSCHBAUM, Clemens; STEPTOE, Andrew. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. **Mol Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 1130–1140, 2020.

IONESCU, Dawn F.; ROSENBAUM, Jerrold F.; ALPERT, Jonathan E. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 111-126, 2015.

JAMSHIDI-KIA, Fatemeh; LORIGOOINI, Zahra; AMINI-KHOEI, Hossein. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of herbmed pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018.

JIMÉNEZ-CABRERA, Tania et al. Promising antioxidant activity of Erythrina genus: an alternative treatment for inflammatory pain?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 248, 2020.

JOËLS, Marian. et al. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 28, n. 2-3, p. 72-96, 2007.

KALUEFF, Allan V. et al. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 45-59, 2016.

KALUEFF, Allan V.; TUOHIMAA, Pentti. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. **Brain Research Protocols**, v. 13, n. 3, p. 151-158, 2004.

KARMAKAR, Sumedha W.; BOTTUM, Kathleen M.; TISCHKAU, Shelley A. Considerations for the use of anesthetics in neurotoxicity studies. **Comparative medicine**, v. 60, n. 4, p. 256-262, 2010.

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.

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.

KIM, Joowon et al. A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 14722, 2023.

KUMAR, Baldeep; KUHAD, Anurag; CHOPRA, Kanwaljit. Neuropsychopharmacological effect of sesamol in unpredictable chronic mild stress model of depression: behavioral and biochemical evidences. **Psychopharmacology**, v. 214, p. 819-828, 2011.

LAM, Raymond W. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 649-654, 2014.

LAM, Raymond W. Depression. **Oxford University Press**, 2018.

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.

LEI, Ai Ai et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 7, p. 2940, 2025.

LEMOULT, Joelle; GOTLIB, Ian H. Depression: A cognitive perspective. **Clinical psychology review**, v. 69, p. 51-66, 2019.

LIU, Dexiang et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. **Behavioural brain research**, v. 271, p. 116-121, 2014.

LORENZI, Harri et al. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa: Plantarum, 1992.

LUCASSEN, Paul J. et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. **European Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 1, p. 1-17, 2010.

LUINE, Victoria et al. Sex differences in chronic stress effects on cognition in rodents. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 152, p. 13-19, 2017.

LUTOTI, Stephen et al. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in breast cancer treatment by traditional health practitioners in Central Uganda. **Journal of multidisciplinary healthcare**, p. 635-651, 2023.

MADAN, Rohit; OUGHLI, Hanadi Ajam; GEBARA, Marie Anne. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. **Psychiatric Times**, [s.l.], v. 41, n. 3, 19 mar. 2024. Disponível em: <https://www.psychiatrictimes.com/view/augmentation-strategies-for-treatment-resistant-depression>. Acesso em: 10 set. 2025.

MAES, Michael et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 35, n. 3, p. 676-692, 2011.

MALYKHIN, Nikolai V. et al. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 35, n. 5, p. 337-343, 2010.

MAROYI, Alfred. Medicinal uses of the Fabaceae family in Zimbabwe: A review. **Plants**, v. 12, n. 6, p. 1255, 2023.

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.

MARAZZITI, Donatella et al. Cognitive impairment in major depression. **European journal of pharmacology**, v. 626, n. 1, p. 83-86, 2010.

MAYBERG, Helen S. et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. **American journal of psychiatry**, v. 156, n. 5, p. 675-682, 1999.

MAYUR, Pandya et al. Where in the brain is depression?. **Current Psychiatry Reports**, v. 14, n. 6, p. 634-642, 2012.

MCKINNEY, William T. Animal models of depression: an overview. **Psychiatric developments**, v. 2, n. 2, p. 77-96, 1984.

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

MIRESCU, Christian; GOULD, Elizabeth. Stress and adult neurogenesis. **Hippocampus**, v. 16, n. 3, p. 233-238, 2006.

MORENO-AGOSTINO, Darío. et al. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 281, p. 235-243, 2021.

MUSCAT, Richard; WILLNER, Paul. Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: a methodological analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 16, n. 4, p. 507-517, 1992.

NASSIEF, Sarah M. et al. Acetylcholinesterase inhibitory alkaloids from the flowers and seeds of *Erythrina caffra*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, n. 6, p. 859-864, 2020.

NHUNG, Tran Thi et al. Acute and sub-chronic toxicity studies of the ethanol extract of *Erythrina fusca* Lour. fruit via oral administration in mice. **Acta Biologica Szegediensis**, v. 67, n. 1, p. 111-122, 2023.

NJAMEN, Dieudonné et al. Preventive effects of an extract of *Erythrina lysistemon* (Fabaceae) on some menopausal problems: studies on the rat. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 4, n. 1, 2007.

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

NOUR, Mohamed O. et al. Prevalence of Depression and Associated Factors among Adults in Saudi Arabia: Systematic Review and Meta-Analysis (2000-2022). **Depression and Anxiety**, v. 2023, n. 1, p. 8854120, 2023.

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.

ÖGREN, Sven O.; STIEDL, Oliver. Passive avoidance. **Encyclopedia of psychopharmacology**, p. 1220-1228, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. 24 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Depressive disorder (depression)**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em 13 de junho de 2025.

Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). **The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas**. Washington, D.C.: OPAS; 2018.

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

OZAWA, Masaaki et al. Hypaphorine, an indole alkaloid from *Erythrina velutina*, induced sleep on normal mice. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 14, p. 3992-3994, 2008.

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.

PARIANTE, Carmine M.; LIGHTMAN, Stafford L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464-468, 2008.

POLADIAN, Nicole et al. Potential role of glutathione antioxidant pathways in the pathophysiology and adjunct treatment of psychiatric disorders. **Clinics and Practice**, v. 13, n. 4, p. 768-779, 2023.

RAHMAN, A. H. M. M.; PARVIN, M. Ismot Ara. Study of medicinal uses on Fabaceae family at Rajshahi, Bangladesh. **Research in Plant Sciences**, v. 2, n. 1, p. 6-8, 2014.

RAMBO, Douglas F. et al. The genus *Erythrina* L.: A review on its alkaloids, preclinical, and clinical studies. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 5, p. 1258-1276, 2019.

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.

RAZZAK, Hira Abdul; HARBI, Alya; AHLI, Shaima. Depression: prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates. **Oman medical journal**, v. 34, n. 4, p. 274, 2019.

REIMERS, Arne; ODIN, Per; LJUNG, Hanna. Drug-induced cognitive impairment. **Drug Safety**, v. 48, n. 4, p. 339-361, 2025.

REMIJNSE, P. L. et al. Differential frontal–striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive–compulsive disorder. **Psychological medicine**, v. 39, n. 9, p. 1503-1518, 2009.

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.

RIGUCCI, Silvia et al. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 11, n. 2-2, p. 165-180, 2010.

ROCK, Phillipa L. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychological medicine**, v. 44, n. 10, p. 2029-2040, 2014.

RODRIGUES, Dalila R. et al. Phenotypic, genetic and symbiotic characterization of *Erythrina velutina* rhizobia from Caatinga dry forest. **Brazilian journal of microbiology**, v. 49, p. 503-512, 2018.

RODRIGUES, Francisca 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.

ROTENSTEIN, Lisa S. et al. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 316, n. 21, p. 2214-2236, 2016.

SANTOS, Silene L. D. X. et al. Plantas utilizadas como medicinais em uma comunidade rural do semi-árido da Paraíba, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 1, p. 68-79, 2012.

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

SARTER, M.; BODEWITZ, G.; STEPHENS, D. N. Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. **Psychopharmacology**, v. 94, n. 4, p. 491-495, 1988.

SCHLAEPFER, Thomas E. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 2, p. 368-377, 2008.

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.

- SEBOLD, Miriam et al. Reward and avoidance learning in the context of aversive environments and possible implications for depressive symptoms. **Psychopharmacology**, v. 236, p. 2437-2449, 2019.
- SEDLAK, Jozef; LINDSAY, Raymond H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, v. 25, p. 192-205, 1968.
- SETTI-PERDIGÃO, Pedro et al. Erythrina mulungu alkaloids are potent inhibitors of neuronal nicotinic receptor currents in mammalian cells. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82726, 2013.
- SHAN, Xia et al. Rearing Behavior as Indicator of Spatial Novelty and Memory in Developing Rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 61, n. 12, p. e70162, 2025.
- SHELINE, Yvette I. et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 9, p. 3908-3913, 1996.
- 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, 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, Thiala Soares Josino da. Desenvolvimento e otimização do extrato padronizado de *Spondias mombin* (cajazeira): atividades anti-inflamatória e anti-herpes do extrato e da geraniina. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/19241>.
- SINADOUWIROU, Théophile Abaro et al. Traditional uses of *Detarium microcarpum* Guill. & Perr.(Fabaceae) and potential for its valorisation as fuelwood. **International Journal of Biological and Chemical Sciences**, v. 16, n. 4, p. 1434-1447, 2022.
- SINGLETON, Vernon L.; ORTHOFER, Rudolf; LAMUELA-RAVENTÓS, Rosa M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. In: *Methods in Enzymology*. San Diego: Academic Press, 1999. v. 299, p. 152-178.
- SESTAKOVA, Natalia et al. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. **Interdisciplinary toxicology**, v. 6, n. 3, p. 126, 2013.
- SMOLINSKY, Amanda N. et al. Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety, and depression. **Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests**, p. 21-36, 2009.
- SNYDER, Hannah R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. **Psychological bulletin**, v. 139, n. 1, p. 81, 2013.

SOUSA, Caren N. S. et al. Involvement of oxidative pathways and BDNF in the antidepressant effect of carvedilol in a depression model induced by chronic unpredictable stress. **Psychopharmacology**, p. 1-15, 2022.

SOUSA, Caren N. S. et al. Anxiolytic effect of carvedilol in chronic unpredictable stress model. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 1, p. 6906722, 2022.

SOUSA, Elaine Aparecida et al. Ethnoknowledge of medicinal and mystical plants used by healers in Juazeiro do Norte, Ceará, Northeast Brazil. **Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)**, v. 20, n. 1, p. 154-166, 2021.

SOUSA JÚNIOR, Geovan Menezes et al. Stress, memory, and implications for major depression. *Behavioural Brain Research*, v. 412, p. 113410, 2021.

SOUZA, Juliana Lopes et al. Biotechnological potential of medicinal plant *Erythrina velutina* Willd: A systematic review. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 45, p. 102488, 2022.

STERU, Lucien et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

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.

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.

TANAKA, Shoji et al. Four factors underlying mouse behavior in an open field. **Behavioural brain research**, v. 233, n. 1, p. 55-61, 2012.

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.

TOGOLA, Adiaratou et al. Ethnopharmacological uses of *Erythrina senegalensis*: a comparison of three areas in Mali, and a link between traditional knowledge and modern biological science. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 4, n. 1, p. 6, 2008.

VASCONCELOS, Marta W. et al. The Biology of Legumes and Their Agronomic, Economic, and Social Impact. IN: HASANUZZAMAN, Mirza; ARAÚJO, Susana; GILL, Sarvajeet Singh. *The Plant Family Fabaceae: Biology and Physiological Responses to Environmental Stresses*. Singapura: Springer, 2020.

VASCONCELOS, Silvânia Maria Mendes 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, Silvânia. et al. Anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *E. mulungu* in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, p. 1155-1158, 2011.

VASCONCELOS, Silvânia. 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.

VIEBAHN-HAENSLER, Renate; LEÓN FERNÁNDEZ, Olga Sonia. Mitochondrial dysfunction, its oxidative stress-induced pathologies and redox bioregulation through low-dose medical ozone: a systematic review. **Molecules**, v. 29, n. 12, p. 2738, 2024.

WANDA, G. J. M. K.; GAMO, Franklin Zemo; NJAMEN, Dieudonné. Medicinal plants of the family of Fabaceae used to treat various ailments. Fabaceae: Fabaceae classification, nutrient composition and health benefits, p. 1-20, 2015.

WATTS, Fraser N.; MORRIS, Lorna; MACLEOD, Andrew K. Recognition memory in depression. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 96, n. 3, p. 273, 1987.

WERNER-SEIDLER, Aliza; MOULDS, Michelle L. Characteristics of self-defining memory in depression vulnerability. **Memory**, v. 20, n. 8, p. 935-948, 2012.

WILSON, F. C. L.; GREGORY, J. D. Overgeneral autobiographical memory and depression in older adults: a systematic review. **Aging & mental health**, v. 22, n. 5, p. 575-586, 2018.

WANG, Dan; AN, Shu C.; ZHANG, Xia. Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. **Neuroscience letters**, v. 433, n. 1, p. 59-64, 2008.

WANG, Qingzhong et al. The recent progress in animal models of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 77, p. 99-109, 2017.

WEBER, Elin M. et al. Aggression in group-housed male mice: a systematic review. **Animals**, v. 13, n. 1, p. 143, 2022.

WEN, Min et al. Depression and cognitive impairment: current understanding of its neurobiology and diagnosis. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 2783-2794, 2022.

WILLNER, Paul et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology**, v. 93, n. 3, p. 358-364, 1987.

WILLNER, Paul. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. **Psychopharmacology**, v. 134, n. 4, p. 319-329, 1997.

WINGENFELD, Katja; WOLF, Oliver T. HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 714-722, 2011.

WOO, Elizabeth et al. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: architectural and molecular changes. **Chronic stress**, v. 5, p. 24705470211029254, 2021.

XU, Xieyang; PANG, Yan; FAN, Xianqun. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 190, 2025.

YU, Shuang; HOLSBOER, Florian; ALMEIDA, Osborne F. X. Neuronal actions of glucocorticoids: focus on depression. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 108, n. 3-5, p. 300-309, 2008.

ZHANG, Kai; YAO, Yitan; HASHIMOTO, Kenji. Ketamine and its metabolites: potential as novel treatments for depression. **Neuropharmacology**, v. 222, p. 109305, 2023.

ZHU, Shenghua et al. Unpredictable chronic mild stress not chronic restraint stress induces depressive behaviours in mice. **Neuroreport**, v. 25, n. 14, p. 1151-1155, 2014.

ZUCKERMAN, Hannah et al. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 402691, 2018.

## ANEXOS

## ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ

Universidade Federal do Ceará

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITO NEUROPROTETOR DA ERYTHRINA VELUTINA NO DÉFICIT DE MEMÓRIA INDUZIDO POR MODELO DE DEPRESSÃO DE ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL EM CAMUNDONGOS", protocolada sob o CEUA nº 7940280624 (ID 002768), sob a responsabilidade de **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos e equipe; Morgana Carla Souza Torres; Luanny Raquel Araripe Lacerda; Carla da Silva Cunha; Edna Fernandes do Nascimento; Pauliane Valeska Chagas Batista** - 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 "NEUROPROTECTIVE EFFECT OF ERYTHRINA VELUTINA IN THE MEMORY DEFICIT INDUCED BY UNPREDICTABLE CHRONIC STRESS DEPRESSION MODEL IN MICE", utilizing 200 Heterogenics mice (males and females), protocol number CEUA 7940280624 (ID 002768), under the responsibility of **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos and team; Morgana Carla Souza Torres; Luanny Raquel Araripe Lacerda; Carla da Silva Cunha; Edna Fernandes do Nascimento; Pauliane Valeska Chagas Batista** - 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: 20 a 60 dias Quantidade: 200

Linhagem: Swiss Peso: 25 a 35 g

Fortaleza, 27 de agosto de 2024

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

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

