

INARA FERNANDA MISIUTA RAUPP

**EFEITO ANSIOLÍTICO DA ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA DO  
EXTRATO DE *Erythrina velutina* NO LABIRINTO EM CRUZ  
ELEVADO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Andreatini

Co-orientador: Prof. Dr. Herbert Arlindo Trebien

CURITIBA  
2006

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida:

Minha mãe Ruth e meu noivo Silas que, durante toda jornada,  
estiveram ao meu lado me apoiando e incentivando.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me capacitar, sem Ele, não teria nem ingressado no curso.

Ao meu pai, que investiu em mim, permitindo que pudesse me dedicar exclusivamente ao curso e fazê-lo com qualidade, mesmo sem bolsa.

À minha mãe, que sacrificou algumas atividades para que eu pudesse ir à faculdade de carro e suportou muitos finais de semana sem mim.

Ao meu noivo, que em todos os momentos me apoiou e incentivou a concluir esta etapa e buscar novos desafios.

À minha vizinha, que mesmo não entendendo nada, ouvia-me atentamente contar como era minha vida de estudante.

Ao meu querido professor e orientador Roberto, pelo exemplo de justiça e ética, além do conhecimento que compartilhou comigo durante o curso.

À minha querida professora e amiga Roseli, com quem pude aprender muito da vida dando ou pegando carona de volta para casa.

Ao professor Paulo por me ajudar com a toxicologia.

À professora Helena, por me ajudar com a análise da colinesterase.

À professora Ana Lúcia e seus alunos Manu e Ricardo (UFSC), por compartilharem seus conhecimentos e experiências.

Aos pesquisadores Fúlvio Mendes e Ricardo Tabach (UNIFESP) por me ensinarem algo mais sobre plantas medicinais.

Aos funcionários do Biotério, que sempre se disponibilizaram e sempre atenderam minhas expectativas.

À amiga e farmacêutica do nosso laboratório, Silvia, que sempre cuidou dos cronômetros e das drogas para que no dia do experimento estivesse tudo sob controle.

Às funcionárias e amigas Mariza, Linda e Nair, por cuidarem dos meus animais, como de seus próprios filhos.

Aos meus estagiários, Breno, Bruno, Eduardo, Carol e Ewerson com quem pude aprender e também ter as primeiras experiências como “professora”.

À minha amiga Nádia que, mesmo com tantos problemas, nunca deixou de torcer por mim.

E, finalmente, aos muitos amigos que fiz no curso e que, de alguma maneira, me ajudaram a concluir esta dissertação:

Lulis  
Délia  
Adri  
Ângela  
Marcelo  
Dú  
Meigy  
Rosicler  
Evellyn  
Fê  
Léa  
Rê  
Jaks  
Lú  
Plínio  
Mi  
Mariza  
Scheila  
Márcia

“Grandes mentes falam de idéias,  
Mentes comuns falam de fatos e  
Mentes mediócras falam de pessoas.”

Eleanor Roosevelt

## NOTA EXPLICATIVA

Esta dissertação é apresentada em formato alternativo – artigo para publicação – de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Paraná.

Ela consta de dois artigos, sendo o primeiro, um Artigo de Revisão sobre a os efeitos psicotrópicos da *Erythrina velutina*; e o segundo, um Trabalho Original abordando os experimentos realizados e a discussão dos resultados. Ambos foram formatados conforme as normas propostas pelas revistas escolhidas.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
2.1 Objetivo Geral.....	3
2.2 Objetivos Específicos.....	3
<b>3. PARTE I – REVISÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DE <i>Erythrina velutina</i></b> .....	4
<b>RESUMO</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
3.1 Ansiedade.....	10
3.2 Depressão.....	11
3.3 Memória.....	11
3.4 Dor.....	12
<b>3.5 CONCLUSÃO</b> .....	13
<b>4. PARTE II – EFEITO ANSIOLÍTICO DA ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA DO EXTRATO DE <i>Erythrina velutina</i> NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO</b> .....	19
<b>ABSTRACT</b> .....	20
<b>RESUMO</b> .....	21
<b>4.1 INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>4.2 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	24
4.2.1 Animais.....	24
4.2.2 Obtenção do extrato.....	24
4.2.3 Drogas.....	25
4.2.4 Testes comportamentais.....	25
4.2.5 Labirinto em cruz elevado.....	25
4.2.6 Caixa de movimentação espontânea.....	26
4.2.7 Natação forçada.....	26
4.2.8 Análise estatística.....	27
<b>4.3 RESULTADOS</b> .....	27

4. 3. 1 Labirinto em cruz elevado.....	27
4. 3. 2 Caixa de movimentação espontânea.....	27
4. 3. 3 Natação forçada.....	28
<b>4. 4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>4. 5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>4.6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>30</b>
<b>5. CONCLUSÕES GERAIS.....</b>	<b>35</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>
<b>ADENDO 1 - EFEITO DO EXTRATO HIDRO-ALCOÓLICO DE <i>Erythrina velutina</i> NA HABITUAÇÃO NA CAIXA DE MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA.....</b>	<b>39</b>



## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Erythrina velutina*

FIGURA 1	Estrutura de compostos já isolados da <i>Erythrina velutina</i> .....	9
TABELA 1	Efeitos farmacológicos de <i>E. velutina</i> em modelos animais de depressão, ansiedade, memória, dor e inflamação.....	17

### EFEITO ANSIOLÍTICO DA ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA DO EXTRATO DE *Erythrina velutina* NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

FIGURA 1	Testes do labirinto em cruz elevado agudo e crônico (tempo de permanência no braço aberto).....	32
FIGURA 2	Testes do labirinto em cruz elevado agudo e crônico (entradas nos braços abertos).....	32
FIGURA 3	Testes do labirinto em cruz elevado agudo e crônico (entradas nos braços fechados).....	33
FIGURA 4	Teste da natação forçada agudo e crônico.....	33
TABELA 1	Teste da atividade locomotora (habituação) agudo e crônico.....	34

## 1. INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma das maiores biodiversidades do mundo e, conseqüentemente, uma rica fonte de plantas medicinais e novos compostos terapêuticos. Contudo, este potencial para a descoberta de plantas como fonte de novas drogas ainda é pobremente explorado (RATES, 2001) e/ou regulamentado, diferente do que ocorre em países como Alemanha, Estados Unidos, França e Canadá (CALIXTO, 2000). O uso de produtos naturais tem sido feito há milhares de anos por populações de várias partes do mundo, por um lado, devido à realidade econômica e, por outro, em virtude do misticismo (CARLINI, 2003) e benefícios culturais apresentados para a manutenção da saúde humana (ALMEIDA, 1999). Nos últimos anos, o interesse por terapias consideradas alternativas e o uso de produtos naturais derivados de plantas, pela população, têm aumentado. Este interesse justifica-se por se acreditar que os fitoterápicos apresentam menor número de efeitos colaterais que os medicamentos sintéticos, o que nem sempre é confirmado pelas pesquisas, e por se mostrarem aparentemente eficazes em casos onde a medicina tradicional não alcançou o resultado esperado (CALIXTO, 2000). Entretanto, os produtos naturais nem sempre apresentam estudos que confirmem sua eficácia, segurança e garantia da qualidade durante todo o processo de produção (RATES, 2001; CALIXTO, 2000). A falta de respaldo científico para a utilização clínica pode significar uma séria ameaça à saúde, principalmente quando há uso contínuo do medicamento, contribuindo para efeitos adversos e tóxicos (ALMEIDA, 1999). O interesse da população pelo “natural” fez com que tanto os pesquisadores, quanto a indústria farmacêutica passassem a investir na pesquisa de novas drogas. De fato, o mercado de fitoterápicos atingiu a cifra

dos 7 bilhões no ano de 1997, só na Europa (CALIXTO, 2000). No Brasil, estes números são mais modestos, principalmente devido à falta de estudos que comprovem a qualidade do produto. Como consequência, o Ministério da Saúde - BR, através de seu órgão regulamentador, ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, propôs um conjunto de normas que regulamentam a produção, distribuição e comercialização de medicamentos fitoterápicos (RDC nº48/04).

No intuito de minimizar a carência de informações sobre plantas medicinais, vários campos de conhecimento têm sido agrupados, resultando na formação de grupos multidisciplinares de pesquisadores. As ciências básicas envolvidas são botânica, química e farmacologia, porém não há como estudar os costumes, cultura e a utilização das plantas por uma população sem a antropologia, agronomia e, mais recentemente, a biotecnologia (RATES, 2001). A seleção de uma planta para um estudo farmacológico é um passo muito importante e decisivo e há várias maneiras de fazê-la. A escolha pode ser feita pelo uso tradicional, componentes químicos, seleção randomizada ou combinação de vários critérios. A estratégia mais comum é a observação cuidadosa do uso das fontes naturais na medicina popular em diferentes culturas, o que é conhecido como etnobotânica ou etnofarmacologia (RODRIGUES; CARLINI, 2004; RATES, 2001).

Muitas das plantas que estão sendo estudadas, nos dias de hoje, são capazes de atuar no comportamento, humor, pensamento e sensações e o entendimento de seus mecanismos de ação, segurança e eficácia, é um desafio para os pesquisadores (CARLINI, 2003). Em virtude disto, e também pelo fato de que muitos fármacos utilizados no tratamento de doenças do

sistema nervoso possuírem efeitos colaterais (amnésia anterógrada, dependência e tolerância – benzodiazepínicos); apresentarem uma demora para resposta (antidepressivos) ou uma efetividade duvidosa (buspirona), escolheu-se *E. velutina*, uma planta utilizada popularmente como calmante, para verificar seus efeitos farmacológicos sobre a ansiedade e depressão com o objetivo de detectar algum potencial terapêutico que possa levar ao desenvolvimento de um novo fármaco.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Geral

2.1.1 Avaliar o efeito do extrato hidro-alcoólico liofilizado das cascas do caule de *E. velutina* (Mulungu) em modelos animais de ansiedade e depressão.

### 2.2 Específicos

2.2.1 Avaliar os possíveis efeitos ansiolíticos do extrato de *E. velutina* empregando o modelo: labirinto em cruz elevado.

2.2.2 Avaliar os possíveis efeitos antidepressivos do extrato de *E. velutina* empregando o modelo: natação forçada.

2.2.3 Avaliar os possíveis efeitos do extrato de *E. velutina* na atividade locomotora empregando o modelo da caixa de movimentação espontânea.

Artigo de Revisão e de Atualidades

**Revisão do potencial terapêutico de *Erythrina velutina***

Review of therapeutic potential of *Erythrina velutina*

Inara Fernanda Misiuta Raupp\*, Suzane Virtuoso\*\*, Obdúlio Gomes Miguel\*\*\*,

Roberto Andreatini\*\*\*\*

\* Aluna de mestrado em Farmacologia - UFPR

\*\* Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFPR e Professora assistente da  
UNIOESTE

\*\*\* Professor adjunto de Fitoquímica da UFPR

\*\*\*\* Professor adjunto de Farmacologia da UFPR

Correspondência para: Roberto Andreatini

Endereço: Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas,

Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico,

CP 19031, Curitiba, PR, Brasil, 81531-990.

FAX: (41) 3266 2042 Fone: (41) 3361 1716

Endereço eletrônico: randreatini@ufpr.br

## RESUMO

Considerando o fato de que as plantas medicinais e, mais recentemente, fitoterápicos têm sido intensamente utilizados pela população, propõe-se uma revisão da literatura existente sobre o mulungu (*Erythrina velutina*), com ênfase em seus aspectos fitoquímicos e farmacológicos. As plantas do gênero *Erythrina* são a principal fonte dos alcalóides tetracíclicos tipo eritrina. Os ensaios fitoquímicos preliminares indicaram a presença de (+)-eritralina e (+)-eritratina e o fracionamento químico das cascas de *E. velutina* levou a faseolidina e homoesperetina. Além destes, também foram isolados a erivelutinona (2',4'-dihydroxy-6-prenyl-7-methoxyisoflavanone) como uma goma marrom-amarelada e a 3'- O-metilsigmoidina. Do ponto de vista farmacológico, os estudos encontrados na literatura com *E. velutina* procuraram avaliar efeitos antidepressivo, ansiolítico, amnésico, analgésico e antiinflamatório. O extrato hidroalcoólico da casca do caule apresentou efeitos do tipo ansiolítico em um dos trabalhos, mas não em outro. Um artigo demonstrou efeito amnésico em dose baixa e outro, efeito antinociceptivo com o extrato aquoso das folhas. Esta discordância nos resultados pode dever-se às diferentes condições nas quais os experimentos foram conduzidos e também na metodologia para obtenção do extrato e da parte utilizada da planta. Não foram demonstradas ações antidepressiva ou antiinflamatória. Portanto, os resultados encontrados na literatura com *E. velutina* sugerem um potencial efeito ansiolítico e analgésico, mas existe a necessidade de um número maior de estudos para corroborar estes achados.

Palavras-chave: *Erythrina velutina*, ansiedade, dor, memória, revisão.

## ABSTRACT

Considering that medicinal plants and, more recently, phytomedicines have been extensively used by the population, it is proposed a literature review of the phytochemistry and pharmacology of *Erythrina velutina* (mulungu). The *Erythrina* genus is the main source of tetracyclic alkaloids as eritrine. The phytochemistry assays indicated the presence of (+)-eritraline e (+)-eritratine and the chemical fraction of its bark lead to faseolidine and homoesperetine. Besides these, erivelutinone (2',4'-dihydroxy-6-prenyl-7-methoxyisoflavanone), a yellow-brown gum, and 3'- O-metilsigmoidina are isolated. From the pharmacological point of view, the studies evaluated a putative antidepressant, anxiolytic, amnesic, analgesic, and anti-inflammatory effects. The hydroalcoholic extract from the stem bark showed an anxiolytic-like effect in one study but not in the other. Amnesic effect in a lower dose (10 mg/kg) is found in one study, while another study found an antinociptive effect with the aqueous extract from the leaves. This inconsistency in the results may be related to the differences in experimental conditions and in the type of extract or the part of the plant used. However, it appears that *E. velutina* has a potential anxiolytic and analgesic effects that deserves further studies.

Key-words: *Erythrina velutina*, anxiety, pain, memory, review.

## Introdução

Plantas medicinais e, mais recentemente, fitoterápicos têm sido intensamente utilizados pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos. Seu uso é bastante antigo e está intimamente ligado a rituais místicos e religiosos dos povos indígenas e negros antigos<sup>(1,2)</sup>. Apesar dos grandes avanços alcançados na medicina moderna as plantas continuam tendo uma contribuição importante nos cuidados com saúde. Porém, seu estudo ainda é difícil, uma vez que os princípios ativos são freqüentemente desconhecidos, a padronização, estabilidade e controle de qualidade, apesar de possíveis, não são fáceis e estudos pré-clínicos, clínicos e toxicológicos que provem sua eficácia e segurança são menos comuns<sup>(3)</sup>. No intuito de minimizar estas dificuldades e garantir um maior conjunto de informações à população que tem o costume de utilizar plantas ou o medicamento fitoterápico, estudos têm sido conduzidos por universidades e pela indústria farmacêutica, que segue a RDC nº48/2004 da ANVISA<sup>(4)</sup>, a qual preconiza as normas para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Embora algumas plantas tenham sido amplamente estudadas e encontremos boas revisões sobre elas (p. ex. *H. perforatum*), outras apresentam um número reduzido de trabalhos, que ainda não foram sintetizados em uma revisão. Nesta linha, este estudo tem como objetivo reunir dados etnofarmacológicos e fitoquímicos sobre *E. velutina*.

O gênero *Erythrina* (família FABACEAE) é amplamente conhecido, ocorrendo nas regiões tropicais e sub-tropicais do mundo. Possui cerca de 110 espécies, das quais 70 são nativas da América<sup>(5)</sup>. O nome *Erythrina* vem do grego "erythros", que significa vermelho, em alusão à cor de suas flores. São



empregadas como ornamentais, sombreadoras de lavouras de café e cacau e fornecem madeira, além de substâncias como alcalóides e tanino. No Brasil são relacionadas cerca de doze espécies <sup>(6)</sup>, sendo as duas principais *E. velutina*, originária do nordeste e *E. mulungu*, nativa do sudeste <sup>(7)</sup>. A *E. velutina*, chamada popularmente, mulungu, suinã, canivete e corticeira <sup>(8)</sup>, é um arbusto pequeno, de caule tortuoso e flores vermelho-alaranjadas <sup>(6)</sup>. A madeira da *E. velutina* é leve, macia e pouco resistente aos agentes decompositores. É empregada na confecção de tamancos, jangadas, brinquedos e caixotaria. A árvore é extremamente ornamental, principalmente quando em flor, isto tem estimulado seu uso no paisagismo, principalmente na arborização de ruas, jardins e alamedas<sup>(9)</sup>. Na medicina popular, sua casca é utilizada como sudorípara, calmante<sup>(10)</sup> e no tratamento de verminoses. Ao fruto seco, atribui-se ação anestésica local <sup>(8)</sup>. Além destes usos, as plantas deste gênero, também parecem apresentar atividade no SNC, uma vez que são consumidas popularmente como tranqüilizantes e em casos de insônia <sup>(7,11)</sup>. O infuso das cascas é empregado como calmante e sedativo de tosses e bronquites, bem como para tratamento de verminoses e hemorróidas. O decocto é utilizado para acelerar a maturação de abscessos gengivais<sup>(8)</sup>.

Outros representantes deste gênero demonstram atividades com interesse farmacêutico, como a *E. speciosa*, que no Brasil é utilizada como analgésica, antiinflamatória e bactericida<sup>(11)</sup>. A *E. variegata* L. var. *orientalis* tem reputação folclórica na Índia, China e Indochina e suas cascas são empregadas como adstringente, febrífugo, anti-séptico, para o tratamento do fígado, sedativo e colírio, as folhas são consideradas estomáquicas, diuréticas, para o alívio de dores nas articulações<sup>(12)</sup> e no tratamento da epilepsia<sup>(13)</sup>. A *E.*

*sigmoidea* é utilizada no país de Camarões para o tratamento de disenterias, asma, dores no estômago, infertilidade feminina e infecções microbianas<sup>(14)</sup> e *E. mulungu* é utilizada, pela população da bacia do Rio Paraná, oeste de São Paulo e Triângulo Mineiro, como calmante e sedativo<sup>(8)</sup>.

As plantas do gênero *Erythrina* são a principal fonte dos alcalóides tetracíclicos tipo eritrina que foram originalmente identificados em 1937 por Folkers e Major<sup>(15)</sup>. Da *E. velutina* isolou-se a (+)-eritralina e a (+)-eritratina<sup>(16)</sup> e o fracionamento químico das cascas de *E. velutina* levou a faseolidina e homoesperetina, sendo que a última ainda não havia sido isolada de uma planta da família FABACEAE<sup>(10)</sup>; também foram isoladas a erivelutinona (2',4'-dihydroxy-6-prenyl-7-methoxyisoflavanone), como uma goma marrom-amarelada, e a 3'-O-metilsigmoidina<sup>(17)</sup>.

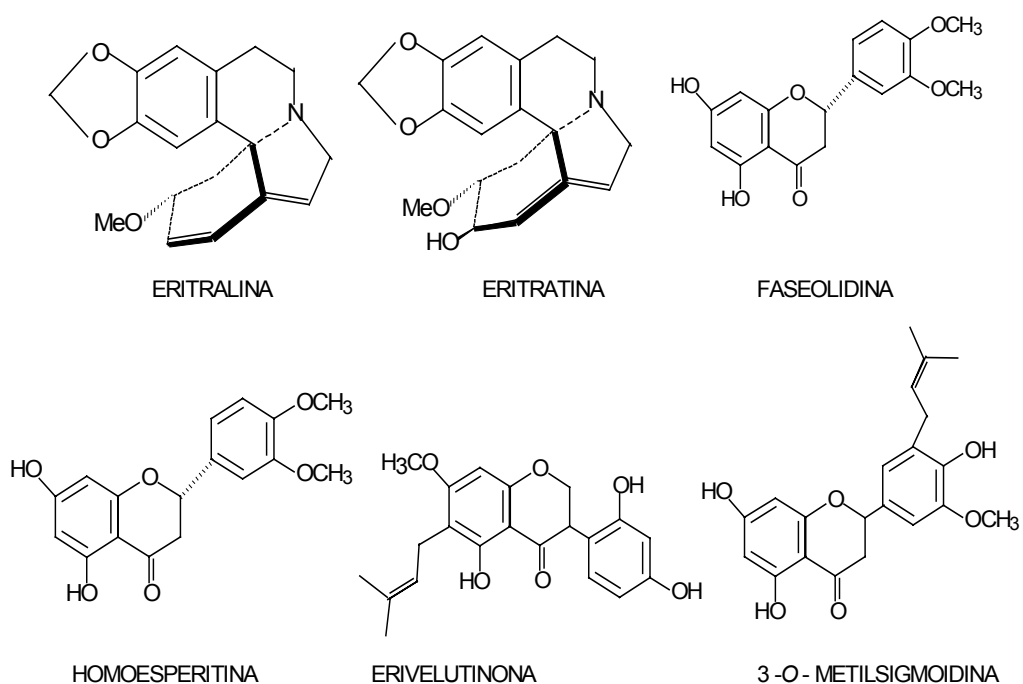


FIGURA 1: Estrutura de compostos já isolados da *Erythrina velutina*<sup>(18)</sup>

Os estudos encontrados na literatura com a *E. velutina* procuram avaliar efeitos antidepressivo, ansiolítico, amnésico, analgésico e antiinflamatório (Tabela 1).

### **Ansiedade**

Vasconcelos et al. (2004) obtiveram no labirinto em cruz elevado, em experimento agudo, uma diminuição do número de entradas nos braços abertos e fechados na maior dose (800 mg/kg, vo) com o extrato hidroalcoólico da casca do caule. No campo aberto, observaram uma diminuição da atividade locomotora nas doses de 200 e 400 mg/kg (ip) e na dose de 800 mg/kg (vo). Já no teste do “rota rod”, nenhuma alteração foi observada, sugerindo que *E. velutina*, ao contrário de outras espécies, não tem seu efeito causado por alteração neuromuscular periférica, uma vez que seu efeito é elicitado centralmente. Nenhum efeito ansiolítico ou ansiogênico foi observado, uma vez que a atividade locomotora foi prejudicada. Os autores sugerem que o extrato apresenta ação depressora do sistema nervoso central (diminuição da atividade locomotora), confirmada pela diminuição do “grooming” e “rearing” e por não apresentar efeito marcante no modelo do “rota rod”.

Ribeiro et al. (2006) demonstraram que, agudamente, o extrato hidroalcoólico da casca do caule (200 e 400 mg/kg) diminuiu a latência para o animal deixar o braço fechado com as quatro patas, no labirinto em T elevado (esquiva 1 e esquivas 1 e 2, respectivamente) e, cronicamente, as doses de 50 e 200 mg/kg diminuíram a esquiva 1. Uma vez que não houve interferência na atividade locomotora, no campo aberto, é razoável assumir que os efeitos no labirinto em T não são devidos a alterações motoras. Portanto, os resultados

obtidos com o extrato indicaram efeito do tipo ansiolítico no labirinto em T similar ao diazepam, controle ativo.

Dantas et al. (2004) demonstraram que o extrato aquoso das folhas aumentou o tempo de sono induzido pelo pentobarbital, em todas as doses utilizadas, de maneira dose-dependente, indicando um efeito sedativo e hipnótico. Entretanto, as doses maiores diminuíram a atividade motora no campo aberto. Estes resultados, como um todo, são similares ao diazepam, que em baixas doses atua como ansiolítico e em doses maiores, como sedativo e relaxante muscular.

### **Depressão**

Ribeiro et al. (2006) mostraram que tanto a atividade locomotora no campo aberto, como o tempo de imobilidade na natação forçada, não foram alterados em nenhuma das doses, após administração aguda ou prolongada. A ausência de diferença estatística entre o extrato e o controle, no teste da natação forçada, segundo os autores, sugere que *E. velutina* não apresenta efeito antidepressivo.

### **Memória**

Dantas et al. (2004) demonstraram que na re-exposição ao campo aberto o extrato aquoso das folhas (10 mg/kg) não ocorreu habituação (redução do número de cruzamentos e “grooming”), indicando que poderia existir prejuízo da memória, o que levou os autores a testarem o extrato em um outro modelo de memória. O modelo escolhido foi a esquiva inibitória, onde foi observada diferença estatística entre as sessões treino e teste apenas para o

grupo controle. Não houve diferença entre as duas sessões para os grupos tratados com *E. velutina*. Dose elevada do extrato (200 mg/kg) apresentou efeito sedativo no campo aberto. Os autores sugerem que os efeitos centrais de *E. velutina* são dependentes da dose utilizada, porque baixas doses interferem com processos mnemônicos para diferentes tarefas, enquanto que altas doses apresentam efeitos sedativos.

## **Dor**

*E. velutina* (casca do caule) 200 e 400 mg/kg mostrou efeitos antinociceptivos nos testes da contorção abdominal induzida pelo ácido acético e da formalina em camundongos (1º e 2º fases) quando comparados ao controle. Porém, nenhum efeito significativo foi observado no teste da placa quente <sup>(5)</sup>. Estes resultados sugerem que *E. velutina* apresenta efeito antinociceptivo, provavelmente, por inibição da reação inflamatória aguda relacionada à liberação de PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>α2</sub> causada pelo ácido acético. Neste estudo, os autores sugerem que *E. velutina* não produz atividade antinociceptiva por mecanismos opióides, pois o tratamento prévio com o antagonista naloxona não reverteu o efeito analgésico.

No teste da formalina, caracterizado por duas fases, sendo a primeira resultado da atividade química direta de fibras aferentes nociceptivas, mielinizadas ou não, e a segunda, consequência de mudanças de longa duração evocadas por estímulos nocivos nas propriedades dos neurônios do corno dorsal da medula, pôde-se observar que a inibição foi predominante na segunda fase (resposta inflamatória), sugerindo que o extrato pode produzir

uma influência modulatória no nível espinhal, onde exerce efeitos antinociceptivos <sup>(5)</sup>.

Já Marchioro et al. (2005) observaram os seguintes resultados: no teste do edema de pata, o extrato aquoso das folhas (300 e 600 mg/kg), não inibiu o processo inflamatório e na placa quente não houve diferença estatística na latência quando comparado ao controle. Porém, tanto no modelo da formalina, quanto do ácido acético, os resultados aproximaram-se dos obtidos por Vasconcelos et al. (2003), exceto pelo fato de que a dose de 300 mg/kg não ter apresentado efeito antinociceptivo no modelo da formalina. Além disso, ao contrário de Vasconcelos et al (2003), o antagonista opióide naloxona reverteu o efeito do extrato na maior dose (600 mg/kg).

## **Conclusão**

Os estudos já publicados concordam em alguns aspectos e discordam em outros. Esta discordância pode dever-se às diferentes condições nas quais os experimentos foram conduzidos e também na metodologia para obtenção do extrato e da parte utilizada da planta. Estes fatos fazem com que a pesquisa de novas drogas e isolamento de constituintes ativos torne-se mais interessante, pois há, ainda, uma ampla gama de substâncias por serem descobertas. Contudo, *E. velutina* parece ser uma planta interessante do ponto de vista farmacológico, pois é provável que tenha um efeito tanto sobre a ansiedade como sobre a dor. Este interesse aumenta ao considerarmos que os tratamentos atuais para estas patologias apresentam importantes problemas. As drogas ansiolíticas comercializadas podem apresentar risco de dependência e síndrome de abstinência (benzodiazepínicos) ou retardo para início do efeito

e efetividade duvidosa (buspirona)<sup>(23)</sup>. Os analgésicos e antiinflamatórios, por sua vez, podem produzir ulceração gástrica e intolerância gastrointestinal, bloqueio da agregação plaquetária e reações de hipersensibilidade, além de outras complicações quando do uso prolongado com glicocorticóides ou analgésicos opióides<sup>(24)</sup>. Considerando estes tópicos, há a necessidade de investigação e pesquisa de novas drogas que possam dirimir tais efeitos adversos e tratar de modo efetivo e seguro estas desordens, seja com as substâncias sintéticas, com o extrato bruto ou compostos isolados da imensa flora brasileira. Nesta linha, *E. velutina* é uma boa opção de estudo.

## **Apoio**

Roberto Andreatini é bolsista CNPq.

## **Referências Bibliográficas**

1. CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 2003;75: 501-12.
2. RODRIGUES, E.; CARLINI, E. A. Plants used by a Quilombola group in Brazil with potential central nervous system effects *Phytotherapy Research*. 2004;18:748-53.
3. CALIXTO, J.B.; Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000; 33(2): 179-89.
4. ANVISA - RDC nº48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
5. VASCONCELOS, S.M.; REBOUÇAS OLIVEIRA, G.; MOHANA de CARVALHO, M.; RODRIGUES, A.C.P; SILVEIRA, E.R.; FONTELLES, M. M. F.; et al. Antinociceptive activities of the hidroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *Biological and Pharmacological Bulletin* 2003; 26(7): 946-9.
6. EMPRESA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA DE MINAS GERAIS - EPAMIG. O Gênero *Erythrina* L. no PAMG - Herbário da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais. Belo Horizonte: Daphne; 1993. p. 20-5.

7. VASCONCELOS, S.M.; MACEDO, D.S; MELO, C.T.V.; MONTEIRO,A.P.; RODRIGUES, A.C.P; SILVEIRA, E.R.; et al. Central activity of hidroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* in mice. Journal of Pharmacy & Pharmacology 2004; 56:389 – 93.
8. LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda; 2002.
9. LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. São Paulo: Editora Plantarum; 1992.
10. RABELO, L.A.; AGRA, M.F.; DA-CUNHA, E.V.L.; SILVA, M.S.; BARBOSA-FILHO, J.M. Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. Biochemical Systematics and Ecology 2001;29(5):543-4.
11. ONUSIC, G. M.; NOGUEIRA, R. L.; PEREIRA, M. S.; VIANA, M. B. Effects of acute treatment with a water-alcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. Brazilian Journal of Medical Biological Research 2002; 35:473-7.
12. DIAS FILHO, B.P.; NAKAMURA, C.V.; CORTEZ, D.A.C.; SANCHES, N.R.; PESSINI, G.L.; HOLETZ, F.B. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2002;97(7):1027-31.
13. TELIKEPALLI, H.; GOLLAPUDI, S.R.; KESHAVARZ-SHOKRI, A.; VELAZQUEZ, L.; SANDAMANN, R.A.; VELIZ, E.A., et al. Isoflavonoids and a cinnamyl phenol from root extracts of *Erythrina variegata*. Phytochemistry 1990;29(6):2005-7.
14. GHOSAL, S.; DUTTA, S.K.; BHATTACHARYA, S.K. *Erythrina* - Chemical and pharmacological evaluation II: alkaloids of *Erythrina variegata* L. Journal of Pharmaceutical Sciences 1972;61(8):1274-7.
15. NKENGFACK, A.E.; VOUFFO, T.W.; FOMUM, Z.T.; MEYER, M.; BERGENDORFF, O.; STERNER, O. Prenylated isoflavanone from the roots of *Erythrina sigmoidea*. Phytochemistry 1994; 36(4):1047 – 51.
16. AMER, M. A.; EL-MASRY, S., SHAMMA, M.; FREYER, A. J. Three novel glycodienoid alkaloids from *Erythrina lysistemon*. Journal of Natural Products 1991;54(1):161 – 6.
17. AMER, M. A.; SHAMMA, M.; FREYER, A. J. The tetracyclic *Erythrina* alkaloids. Journal of Natural Products 1991; 54(2):329-63.
18. VIRTUOSO, S. Estudo fitoquímico e biológico das cascas de *Erythrina velutina* Willd. – Fabaceae (Leguminosae – Papilionideae [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2005.



19. DA-CUNHA, E.V.L.; DIAS, C.; BARBOSA-FILHO, J.M.; GRAY, A.I. Eryvellutinone, an isoflavanone from the stem bark of *Erythrina velutina*. *Phytochemistry* 1996;43(6):1371 – 3.
20. RIBEIRO, M.D.; ONUSIC, G. M; POLTRONIERI, S.C.; VIANA M. B. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39:263 - 70.
21. MARCHIORO, M.; BLANK, M.F.A.; MOURÃO, R.H.V.; ANTONIOLI, A.R. Anti-nociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. *Fitoterapia* 2006;76:637-42.
22. DANTAS, M.C.; DE OLIVEIRA, F.S.; BANDEIRA, S.M., BATISTA, J.S.; SILVA, C.D.; ALVES, P.B.; et al. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. *Journal of Ethnopharmacology* 2004;94:129-33.
23. ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2001;23(4):233-42.
24. GYLMAN, A. G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9 ed. México: McGraw-Hill; 1996. p. 451-78.

TABELA 1: Efeitos farmacológicos de *E. velutina* em modelos animais de depressão, ansiedade, memória, dor e inflamação.

	EXTRATO	PARTE	DOSES (mg/kg)	ANIMAIS	VIA	MODELOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
RIBEIRO et al., 2006 <sup>(20)</sup>	Hidro-alcoólico	Casca do caule	Agudo 100 200 400  Crônico 50 100 200	Ratos machos	vo	LTE CA NF	LTE - ↓ latência nas 2 maiores doses na esquiva 1 e na maior dose na esquiva 2 (agudo) e nas de 50 e 200 mg/kg na esquiva 1 (crônico) CA – não houve alteração NF - não houve alteração	Efeito ansiolítico
MARCHIORO et al., 2005 <sup>(21)</sup>	Aquoso	Folhas	Agudo 300 600	Camundongos ambos os sexos  Ratos ambos os sexos	vo	EP IW FM PQ	EP – não houve atividade antiinflamatória IW - ↓ nº contorções nas 2 doses FM - ↓ tempo de lambida (2º fase) sensível à naloxona PQ – não houve diferenças na latência	Efeito Analgésico
VASCONCELOS et al., 2004 <sup>(7)</sup>	Hidro-alcoólico	Casca do caule	Agudo 200 400 800	Camundongos fêmeas	vo ip	LCE CA RR	LCE - ↓ %EBA e NEBF apenas na ↑ dose CA - ↓ ambulação, rearing e groomings RR – não houve alteração	Efeito sedativo
DANTAS et al., 2004 <sup>(22)</sup>	Aquoso	Folhas	Agudo 10 50	Camundongos fêmeas e	ip	ITSP CA EI	ITSP - ↑ tempo de sono em todas as doses CA - ↓ ambulação na	Efeito Amnésico e Efeito sedativo/

			200	machos			maior dose EI – ↑ latência na sessão teste	hipnótico
				Ratos fêmeas e machos				
VASCON- CELOS et al., 2003 <sup>(5)</sup>	Hidro- alcoólico	Casca do caule	Agudo 200 400	Camun- dongos fêmeas	ip	IW FM PQ	IW - ↓ nº contorções nas 2 doses FM - ↓ tempo de lambida (1º e 2º fases) não sensível à naloxona PQ – ↑ na latência aos 60 e 90 min não sensível à naloxona	Efeito Analgésico

---

Abreviações: LCE – labirinto em cruz elevado; NEBF – nº de entradas no braço fechado; %EBA - % do nº de entradas nos braços abertos; CA – campo aberto; RR – rota rod; ITSP – tempo de sono induzido pelo pentobarbital; EI – esquiva inibitória; LTE – labirinto em T elevado; NF – natação forçada IW – contorções abdominais induzidas pelo ácido acético; FM – formalina; PQ – placa quente; EP – edema de pata, vo – via oral; ip – via intraperitoneal.

**EFEITO ANSIOLÍTICO DA ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA DO EXTRATO  
DE *Erythrina velutina* NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO**

I. Raupp<sup>1</sup>, A. Sereniki<sup>1</sup>, S. Virtuoso<sup>3,4</sup>, H. A. Trebien<sup>2</sup>, O. G. Miguel<sup>3</sup>, R.  
Andreatini<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso Central,  
Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade  
Federal do Paraná, Centro Politécnico, PO Box 19031, 81531-990, Curitiba,  
PR, Brazil

<sup>2</sup> Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais, Departamento de  
Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná,  
Centro Politécnico, PO Box 19031, 81531-990, Curitiba, PR, Brazil

<sup>3</sup> Laboratório de Fitoquímica, Departamento de Farmácia, Universidade Federal  
do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 3400, Jardim Botânico, Curitiba, PR,  
Brazil

<sup>4</sup> Colegiado de Farmácia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Rua  
Universitária, 2069, Jardim Universitário, 85819-110 - Cascavel, PR - Brasil

\*corresponding author

Roberto Andreatini

Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade  
Federal do Paraná, Centro Politécnico, PO Box 19031, 81531-990, Curitiba, PR  
[randreatini@ufpr.br](mailto:randreatini@ufpr.br)

FAX: 55(41) 3266 2042 Fone: 55(41) 3361 1716

## **Abstract**

In Brazil *Erythrina velutina* is popularly used as tranquilizer and/or sedative, although its effect on animal models were equivocal. Thus, the aim of the present study was to evaluate the effect of acute and chronic (23 days) administration of the hydroalcoholic extract of stem bark of *Erythrina velutina* (50 and 100 mg/kg, po) in mice behavior submitted to elevated plus-maze, forced swim test and spontaneous activity chamber. In the elevated plus-maze, chronic, but not acute, treatment with *E. velutina* (100mg/kg) increased the percentage of open arms entries. Chlordiazepoxide (7.5 mg/kg, po) increased the percentage of open arms entries after acute and chronic treatments. No effect was seen after chronic imipramine (25 mg/kg, po) treatment. No significant difference was found in the number of closed arm entries and in the percentage of time spent in the open arms with all these treatments. In the forced swim test only imipramine decreased immobility time after acute and chronic treatment. No significant effect was seen in locomotor activity after acute or chronic treatment with all these treatments. These results suggest that chronic administration of the hydroalcoholic extract of stem bark of *Erythrina velutina* exerts anxiolytic-like effect and it would be a new line for the treatment anxiety.

**Keywords:** anxiety; depression; elevated plus maze; forced swimming; locomotor activity; mice.

## Resumo

No Brasil a *Erythrina velutina* é utilizada como tranqüilizante e sedativa, embora os estudos com modelos animais tem sido contraditórios. Portanto, o objetivo do presente estudo foi de avaliar o efeito da administração aguda e prolongada (23 dias) do extrato hidroalcoólico das cascas do caule de *Erythrina velutina* (50 e 100 mg/kg, via oral) no comportamento de camundongos testados no labirinto em cruz elevado, teste de natação forçada e na caixa de movimentação espontânea. No labirinto em cruz elevado o tratamento prolongado, mas não agudo, com *E. velutina* (100 mg/kg) aumentou a porcentagem de entradas nos braços abertos. O tratamento agudo e prolongado com clordiazepóxido (7.5 mg/kg, via oral) aumentou a porcentagem de entradas nos braços abertos. A imipramina (25 mg/kg, via oral) não alterou este parâmetro. Nenhum tratamento alterou a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos ou o número de entradas nos braços fechados. No teste de natação forçada apenas a imipramina (aguda e prolongada) reduziu o tempo de imobilidade. Nenhum dos tratamentos alterou a atividade locomotora. Estes resultados sugerem que o extrato hidroalcoólico das cascas de *Erythrina velutina* apresenta um efeito tipo ansiolítico que pode ser uma nova linha de tratamento da ansiedade.

**Palavras-chave:** ansiedade, atividade locomotora, camundongos, depressão, labirinto em cruz elevado, natação forçada,

## 1. Introdução

Embora eficazes, os tratamentos farmacológicos atuais da ansiedade apresentam importantes problemas como risco de dependência e síndrome de abstinência (benzodiazepínicos) ou retardo para início do efeito e efetividade duvidosa (buspirona), havendo a necessidade de investimento e pesquisa de novas drogas que possam tratar de modo efetivo e seguro estas desordens (ANDREATINI, BOERNGEN-LACERDA e ZORZETTO FILHO, 2001).

Há milhares de anos que a flora medicinal tem sido usada por populações de várias partes do mundo. Muitas destas plantas são capazes de atuar no comportamento, humor, pensamento e sensações e o entendimento de seus mecanismos de ação, segurança e eficácia, é um desafio para os pesquisadores (ALMEIDA, 1999; CARLINI, 2003). Portanto, os fitoterápicos são uma fonte importante para a pesquisa de novos ansiolíticos.

O gênero *Erythrina* (família FABACEAE) apresenta mais de 100 espécies espalhadas pelos trópicos (ONUSIC et al., 2002 e 2003). No Brasil, são duas as principais espécies: *Erythrina velutina* Willd, originária do nordeste e *Erythrina mulungu*, nativa do sudeste (VASCONCELOS et al., 2004). A *E. velutina*, chamada popularmente, mulungu, suinã, canivete e corticeira (LORENZI e MATOS, 2002), é um arbusto pequeno, de caule tortuoso e flores vermelho-alaranjadas (EPAMIG, 1993). Na medicina popular, sua casca é utilizada como sudorípara, calmante e no tratamento de verminoses. Ao fruto seco, atribui-se ação anestésica local (LORENZI e MATOS, 2002). Além destes usos, as plantas deste gênero, também parecem apresentar atividade no SNC, uma vez que são consumidas popularmente como tranqüilizantes e em casos de insônia (ONUSIC et al., 2002; VASCONCELOS et al.,

2004). As cascas da raiz são utilizadas em forma de pó (12g/dia), infusão ou decocção (1-2 xícaras/dia) ou extrato fluido (1-4 ml/dia) (MARCHIORO et al., 2005). Onusic e cols. (2002) mostraram que o tratamento agudo com extrato etanólico da inflorescência de *E. mulungu*, em ratos, acarretam uma diminuição da esquiva (latência para deixar o braço fechado) do labirinto em T elevado, bem como um aumento no número de transições entre os compartimentos claro/escuro e do tempo gasto no lado claro no modelo da transição claro-escuro. Os mesmos resultados foram encontrados na administração prolongada, tanto no labirinto em cruz, quanto no modelo da transição claro-escuro, embora com doses mais baixas. Estes resultados indicaram um potencial efeito ansiolítico.

Outro estudo pré-clínico foi realizado com o extrato hidro-alcoólico das cascas da raiz de *E. mulungu* e *E. velutina*, em camundongos (VASCONCELOS et al., 2004). Não foi observado nenhum efeito do tipo ansiolítico no labirinto em cruz e houve uma diminuição da atividade locomotora espontânea, no campo aberto, para as duas espécies da planta. Os autores sugeriram uma ação depressora do sistema nervoso central, porém sem alteração da coordenação motora, uma vez que não houve alteração de comportamento no teste do rota rod.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração aguda e prolongada do extrato hidro-alcoólico das cascas de *E. velutina* em camundongos submetidos ao labirinto em cruz elevado (modelo de ansiedade). Considerando que várias drogas antidepressivas apresentam efeito ansiolítico na clínica (ANDREATINI et al., 2001) e que o comportamento em múltiplos modelos de ansiedade e depressão podem ser influenciados por drogas que alteram a locomoção, este fator também foi avaliado através da caixa de movimentação espontânea.



## 2. Material e Método

### 2.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss albinos (25-40g, 2-3 meses de idade), alocados em grupos de cinco, em gaiolas de polipropileno, sob condições controladas de luz – ciclo claro/ escuro de 12 horas (luz ligada às 7h) e temperatura ( $22 \pm 2$  °C). Os animais tiveram livre acesso à água e ração, exceto 1h antes e durante o experimento. Todos os experimentos foram realizados conforme as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

### 2.2 Obtenção do extrato

Cascas do caule secas e estabilizadas de *Erythrina velutina* Willd. foram coletadas na região semi-árida de Petrolina, Pernambuco, Brasil e depositada no herbário da EMBRAPA – PE, sob número de registro 2298. Após moagem, as cascas de *E. velutina*, em total de 2,672 kg, foram processadas em aparelho de soxhlet. O aparelho foi conectado a um condensador de bolas e a um balão de fundo chato de capacidade para 3 L com pérolas de vidro. A este sistema foi adicionado álcool etílico 96 °GL até que metade do balão fosse preenchida de líquido. Todo o sistema foi levado ao aquecimento em manta aquecedora e deixado em refluxo por 4 horas. O material obtido foi concentrado em evaporador rotatório (LABOROTA 4000 Heidolph®) sob pressão reduzida (50 °C) para aproximadamente um quinto do seu volume. Este volume foi conservado em freezer por 24 horas, em frasco âmbar, visando a precipitação de gomas e pigmentos. Após esse período o extrato foi filtrado a vácuo, obtendo-se o extrato bruto. O resíduo obtido no processo de filtração foi separado e acondicionado para análises posteriores. Os ensaios fitoquímicos das frações do extrato alcoólico com *E. velutina* demonstraram a

presença de esteróides, alcalóides, flavonóis e heterosídeos cianogenéticos, coincidindo com os dados da literatura para o gênero (VIRTUOSO 2005).

### *2.3 Drogas*

Experimentos agudos – Extrato hidro-alcoólico liofilizado de *E. velutina* (5, 10, 25, 50, 100mg/kg), clordiazepóxido (7,5 mg/kg), ambos em solução aquosa 1% de Tween 80), imipramina (25mg/kg), em água destilada, foram administrados 1 hora antes dos testes. Experimentos crônicos: Extrato hidro-alcoólico liofilizado de *E. velutina* (50 e 100 mg/kg), clordiazepóxido (7,5 mg/kg), ambos em solução aquosa de Tween 80 a 1%, imipramina (15 mg/kg), em água destilada, foram administrados uma vez por dia durante 23 dias, com última administração 1 hora antes dos testes. Todos os animais foram tratados por via oral em volume constante de 10 ml/kg.

### *2.4 Testes comportamentais*

Nos experimentos agudos cada animal foi testado uma única vez (animais diferentes por modelo), enquanto que nos experimentos crônicos cada animal foi testado uma vez em cada modelo, sendo que os experimentos foram realizados nos 3 últimos dias de tratamento, com 24h de intervalo e na seguinte ordem: labirinto em cruz elevado – caixa de movimentação espontânea – natação forçada. Os procedimentos empregados no presente estudo estavam de acordo com as normas do COBEA.

### *2.5 Labirinto em cruz elevado*

Uma hora após a administração da droga ou veículo, os animais foram colocados, individualmente, na plataforma central de frente para um dos braços fechados do

labirinto e o número de entradas nos braços abertos e fechados e o tempo de permanência nos braços abertos foram registrados. Considerou-se entrada nos braços quando o animal encontrava-se com as quatro patas dentro dos mesmos. Posteriormente, estes dados foram convertidos em % de entradas nos braços abertos e % de tempo e de entradas nos braços abertos, dividindo o tempo gasto nos braços abertos pela soma do tempo gasto nos braços abertos + fechados (LISTER, 1987). O número de entradas nos braços fechados foi considerado índice de atividade locomotora e a % de tempo nos braços abertos, como índice de ansiedade no labirinto em cruz.

### *2.6 Caixa de movimentação espontânea*

A atividade locomotora e a memória dos animais foi medida em uma caixa de madeira (40 x 20 x 26 cm) equipada com sensores fotoelétricos no seu interior (CAMARINI et al., 1995). Uma hora após a administração da droga ou veículo (vo), os animais foram colocados, individualmente, nas caixas de movimentação por 5 minutos e o número de cruzamentos pelos sensores fotoelétricos foi registrado. Ao término deste tempo, os animais foram retirados das caixas para a gaiola. A movimentação foi considerada com índice de efeito sedativo/ excitatório.

### *2.7 Natação forçada*

Uma hora após a administração da droga ou veículo, os animais foram colocados no centro de um cilindro de vidro (5 x 12,5 cm) preenchido com 6 cm de água a aproximadamente  $24 \pm 2$  °C, sendo medido o tempo de imobilidade nos últimos 4 minutos de um total 6 minutos de teste (PORSOLT, BERTIN e JALFRE, 1977; BORSINI e MELI, 1988; SKALISZ et al., 2004). O animal foi julgado imóvel quando

parou de nadar e permaneceu flutuando com a cabeça acima do nível da água. A água foi mudada após o teste de cada animal e estes foram secos e colocados em ambiente aquecido.

### *2.8 Análise estatística*

Os parâmetros do labirinto em cruz elevado, do teste de natação forçada e da caixa de movimentação espontânea foram analisados por ANOVA de um fator (tratamento) para medidas não pareadas seguida do teste de Duncan, quando apropriado.

## **3. Resultados**

### *3.1 Labirinto em cruz elevado*

Os resultados do labirinto em cruz são mostrados nas figuras 1, 2 e 3. ANOVA mostrou diferença significativa entre os grupos apenas no parâmetro % de entradas nos braços abertos [ $F(3,36)=4,151$ ,  $p<0,02$  e  $F(4,42)=3,694$ ,  $p<0,02$ , no experimento agudo e crônico, respectivamente]. No experimento agudo, apenas o clordiazepóxido aumentou a % de entradas em relação ao veículo, enquanto no tratamento crônico, tanto o clordiazepóxido quanto o extrato 100 mg/kg, aumentaram este parâmetro em relação ao veículo (Fig. 1). A % de tempo no braço aberto e o nº de entradas nos braços fechados (Fig. 2 e 3) não apresentaram diferença significativa entre os grupos tanto no experimento agudo [ $F(3,36)= 1,451$ ,  $p>0,05$ ] e  $F(3,36)=0,937$ ,  $p>0,05$ ] como no crônico [ $F(4,42)=2,149$ ,  $0,05<p<0,10$  e  $F(4,42)=1,568$ ,  $p>0,10$ ].

### *3.2 Caixa de movimentação espontânea*

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tab. 1) tanto no experimento agudo [ $F(5,52)=0,179$ ,  $p>0,2$ ], como no crônico [ $F(4,42)=2,149$ ,  $0,05<p<0,10$  e  $F(4,42)=1,568$ ,  $p>0,10$ ], respectivamente.

### 3.3 Natação forçada

ANOVA mostrou diferença significativa da imipramina em relação ao veículo e, no experimento agudo [ $F(7,48)=4,74$ ,  $p<0,001$ ] e crônico [ $F(4,40)=3,81$ ,  $p<0,01$ ]. Não houve diferença estatística de nenhuma dose do extrato em relação ao veículo (Fig 4).

## 4. Discussão

O labirinto em cruz elevado é provavelmente o modelo animal de ansiedade mais empregado atualmente (CAROBREZ e BERTOGLIO, 2005). O comportamento exibido pelo animal durante o teste tem sido atribuído a aversão natural dos animais (ratos ou camundongos) a espaços abertos, representada pela esquiva dos braços abertos. Drogas ansiolíticas aumentam a exploração destas áreas sem alterarem a atividade motora dos animais (LISTER, 1987; CAROBREZ e BERTOGLIO, 2005). Portanto, os resultados obtidos no presente estudo com o extrato hidroalcoólico das cascas do caule de *E. velutina* sugerem que o tratamento crônico apresenta efeito tipo ansiolítico, pois foi observado um aumento da % do número de entradas nos braços abertos do labirinto em cruz elevado, sem alteração da atividade motora, similar a outras espécies de *Erythrina* (VASCONCELOS et al., 2004). Por outro lado, o tratamento agudo, não apresentou efeitos ansiolíticos, o que corrobora resultados anteriores onde o extrato hidroalcoólico das cascas do caule nas doses de 200 e 400 mg/kg não interferiram na atividade ansiolítica neste mesmo modelo

(VASCONCELOS et al., 2004). O clordiazepóxido (agudo e crônico) acarretou um aumento da % de entradas nos braços abertos, corroborando a sensibilidade do modelo a drogas ansiolíticas. Como descrito anteriormente, um fator de interferência no comportamento dos animais no labirinto em cruz é a atividade locomotora, sendo que um efeito tipo ansiolítico ou ansiogênico só é considerado na ausência de alteração da atividade locomotora. Neste sentido, os tratamentos empregados no estudo não alteraram a atividade dos animais, avaliada pelo número de entradas nos braços fechados do labirinto em cruz elevado e pelo número de cruzamentos na caixa de movimentação espontânea.

Borsini e Meli (1988) comparam a imobilidade a um estado de desesperança, onde o animal não tem mais porque lutar/nadar (mobilidade) para escapar do estresse. A conseqüente imobilidade neste modelo é diminuída pelo uso de várias drogas antidepressivas (PORSOLT, BERTIN e JALFRE, 1977; BORSINI e MELI, 1988; MACHADO-VIEIRA, KAPCZINSKI e SOARES, 2004). Assim como o clordiazepóxido no modelo do labirinto em cruz, a imipramina (droga antidepressiva padrão) reduziu o tempo de imobilidade dos animais, tanto aguda, quanto prolongadamente. Porém, nenhuma das doses do extrato administradas aguda ou prolongadamente apresentou alteração no tempo de imobilidade, sugerindo que o extrato hidroalcoólico das cascas do caule de *E. velutina* não apresentam efeito tipo antidepressivo no modelo da natação forçada.

## **5. Conclusão**

Os resultados encontrados concordam em alguns aspectos com os trabalhos já publicados, mas discordam em outros. Esta discordância pode dever-se às diferentes condições nas quais os experimentos foram conduzidos e também na

metodologia para obtenção do extrato e da parte utilizada da planta. Contudo, no conjunto, os dados sugerem um potencial efeito ansiolítico da administração prolongada de *E. velutina*. Considerando que os tratamentos ansiolíticos atuais apresentam importantes problemas, tais como risco de dependência e síndrome de abstinência (benzodiazepínicos) ou retardo para início do efeito e efetividade duvidosa (buspirona) (ANDREATINI, BOERNGEN-LACERDA e ZORZETTO FILHO, 2001), seria interessante aprofundar a investigação e pesquisa sobre a planta testando o efeito do extrato bruto ou de compostos isolados em outros modelos de ansiedade. Além disso, o estudo de seu mecanismo de ação e quais os componentes responsáveis pelos seus efeitos poderia fazer de *E. velutina* mais uma opção para tratar de modo efetivo e seguro os transtornos de ansiedade.

## Referências

- Almeida, R.N.; Falcão, A.C.G.M., et al., 1999. Metodologia para a avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. *Revista Brasileira de Farmácia* 80, 72-76.
- Andreatini, R.; Boerngen-Lacerda, R; Zorzetto Filho, D., 2001. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 23(4), 233-242.
- Bertoglio, L.; Carobrez, A.P., 2005. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 1193-1205.
- Borsini, F.; Meli, A., 1988. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology* 94, 147-160.
- Camarini, R.; Andreatini, R.; Monteiro, M. G., 1995. Prolonged treatment with carbamazepine increases the stimulatory effects of ethanol in mice. *Alcohol* 12(4), 305-308.
- Carlini, E.A., 2003. Plants and the central nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 75, 501-512.
- Dantas, M. C.; De Oliveira, F. S.; Bandeira, S. M.; Batista, J. S.; Silva Jr., C. D.; Alves, P. B.; Antonioli, A. R.; Marchioro, M., 2005. Central nervous system effects of

the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. Journal of Ethnopharmacology 94, 129 – 133.

Empresa De Pesquisa Agropecuária De Minas Gerais - EPAMIG. 1993. O Gênero *Erythrina* L. no PAMG - Herbário da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais. Daphne, Belo Horizonte 3(1), p. 20-25.

Machado-Vieira, R.; Kapczinski, F.; Soares, J.C., 2004. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorders. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28, 209-224.

Marchioro, M; Blank, M.F.A.; Mourão, R.H.V; Antonioli, A.R., 2006. Anti-nociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. Fitoterapia 76, 637-642.

Lister, R. G., 1987. The use of a plus maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology 92, 180-185.

Lorenzi, H.; Matos, F. J. A., 2002. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, São Paulo.

Onusic, G. M; Nogueira, R. L; Pereira, A. M. S; Viana M. B., 2002. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 35, 473 – 477.

Onusic, G. M; Nogueira, R. L; Pereira, A. M. S; Viana M. B., 2003. Effect of chronic treatment with a water-alcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin 26, 1538 – 1542.

Platel, A.; Porsolt, R. D., 1982. Habituation of exploratory activity in mice: a screening test for memory enhancing drugs. Psychopharmacology 78, 346-352.

Porsolt, R. D.; Bertin, A.; Jalfre, M., 1977. Behavioural Despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie 229, 327-336.

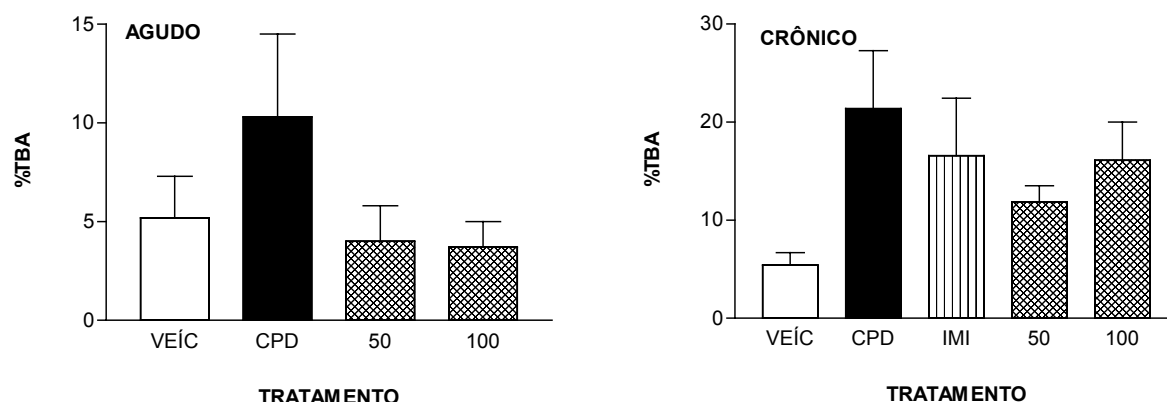
Skalisz, L. L.; Bejjamini, V.; Andreatini, R., 2004. Effect of *Hypericum perforatum* on marble-burying by mice. Phytotherapy Research 18(5), 399-402.

Slomp Jr. E., 2004. Ausência de efeito amnésico de um composto de *Passiflora alata* Dryander Passifloraceae e *Valeriana officinalis* L. Valerianaceae em um protocolo de habituação e esquia inibitória [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná.

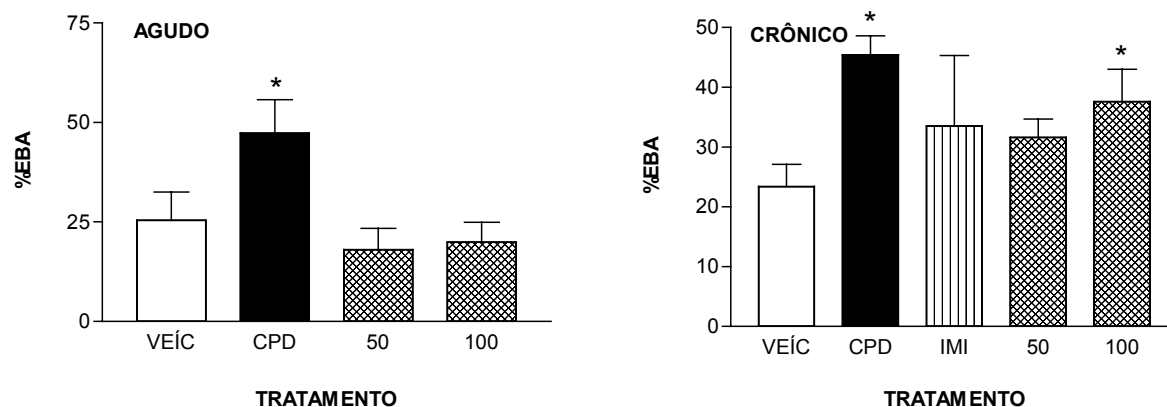
Vasconcelos, S.M.; Macedo, D.S; Melo, C.T.V.; Monteiro,A.P.; Rodrigues, A.C.P; Silveira, E.R.; Cunha, G.M.A.; Souza,F.C.S.; Viana, G.S.B. , 2004. Central activity of hidroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* in mice. Journal of Pharmacy & Pharmacology 56,. 389 – 393.



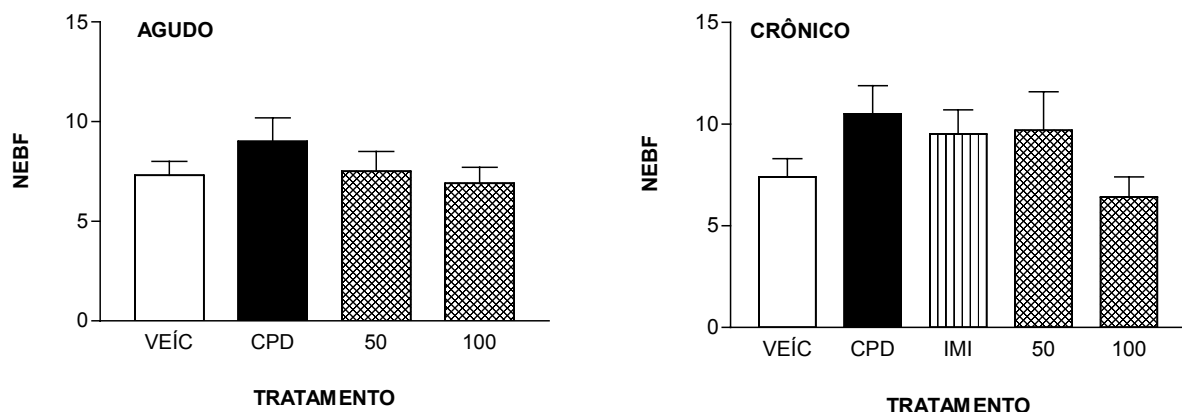
Virtuoso, S., 2005. Estudo fitoquímico e biológico das cascas de *Erythrina velutina* Willd. – Fabaceae (Leguminosae – Papilionideae [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná.



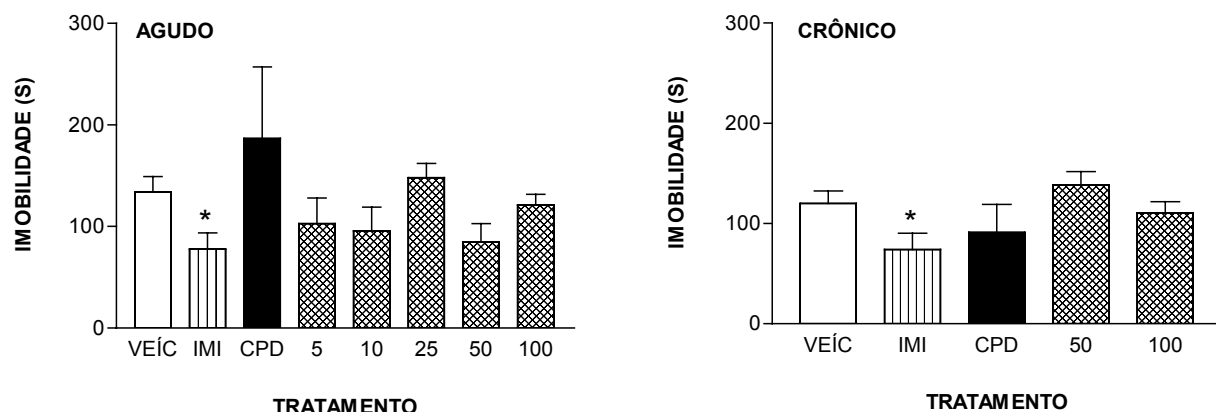
**FIGURA 1:** Efeitos da administração oral aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido (7,5 mg/kg) e do extrato de *Erythrina velutina* (50 e 100 mg/kg) e prolongada de imipramina (25 mg/kg) na % do tempo de permanência nos braços abertos (%TBA) em 5 minutos de teste no labirinto em cruz elevado. Dados apresentados como as médias  $\pm$  EPM (n= 8-10/grupo).



**FIGURA 2:** Efeitos da administração oral aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido (7,5 mg/kg) e do extrato de *Erythrina velutina* (50 e 100 mg/kg) e prolongada de imipramina (25 mg/kg) na % de entradas nos braços abertos (%EBA) em 5 minutos de teste no labirinto em cruz elevado. Dados apresentados como as médias  $\pm$  EPM (n= 8-10/grupo). \*p<0,05 quando comparado ao veículo ANOVA para medidas não pareadas, seguida do teste de Duncan.



**FIGURA 3:** Efeitos da administração oral aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido (7,5 mg/kg) e do extrato de *Erythrina velutina* (50 e 100 mg/kg) e prolongada de imipramina (25 mg/kg) no nº de entradas nos braços fechados (NEBF) em 5 minutos de teste no labirinto em cruz elevado. Dados apresentados como as médias  $\pm$  EPM (n= 8-10/grupo).



**FIGURA 4:** Efeitos da administração oral aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido (7,5 mg/kg), imipramina (25 mg/kg) e do extrato de *Erythrina velutina* (5, 10, 50 e 100 mg/kg) no tempo de imobildade no teste da natação forçada, em camundongos. Dados apresentados como as médias  $\pm$  EPM (n= 7/grupo). \* $p < 0,05$  quando comparado ao veículo (ANOVA para medidas não pareadas, seguida do teste de Duncan).

**TABELA 1:** Efeitos da administração oral aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido (7,5 mg/kg), imipramina (25 mg/kg) e do extrato de *Erythrina velutina* (10, 50 e 100 mg/kg) na atividade locomotora em 5 minutos na caixa de movimentação espontânea.

<b>TRATAMENTO</b>	<b>AGUDO</b>	<b>CRÔNICO</b>
VEÍCULO	124,11 ± 14,46	101,33 ± 14,22
CLORDIAZEPÓXIDO	139,70 ± 20,52	151,70 ± 21,41
IMIPRAMINA	119,80 ± 17,31	123,25 ± 13,14
EXTRATO 10	127,60 ± 13,96	----
EXTRATO 50	124,22 ± 17,85	126,10 ± 15,49
EXTRATO 100	124,30 ± 13,31	111,00 ± 11,00

Dados representam as médias ± EPM (n= 7-10). Não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos

## 5. CONCLUSÕES GERAIS

5.1 A administração prolongada, mas não aguda, da casca do caule de *E. velutina*, apresentou efeito tipo ansiolítico sem alteração da atividade locomotora.

5.2 Não foi observado efeito tipo antidepressivo com a administração aguda ou prolongada da casca do caule de *E. velutina*.

5.3 Estes dados corroboram os resultados obtidos por Ribeiro et al (2006) e indicam um potencial efeito ansiolítico desta planta.

## 6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M., et al. Metodologia para a avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 80, p.72-76, 1999.

AMER, M. A.; EL-MASRY, S., SHAMMA, M.; FREYER, A. J. Three novel glycodienoid alkaloids from *Erythrina lysistemon*. **Journal of Natural Products**, v.54(1), p.161 – 6, 1991.

AMER, M. A.; SHAMMA, M.; FREYER, A. J. The tetracyclic *Erythrina* alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 54(2), p.329-63, 1991.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.23(4),p.233-242, 2001.

ANVISA - RDC nº48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

BERTOGLIO, L.; CAROBREZ, A.P. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** v.29, p.1193-1205, 2005.

BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology**, v. 94.p.147-160, 1988.

CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33(2), p.179-89,2000.

CAMARINI, R.; ANDREATINI, R.; MONTEIRO, M. G. Prolonged treatment with carbamazepine increases the stimulatory effects of ethanol in mice. **Alcohol**, v.12(4).p.305-8, 1995.

CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**, v.75.p 501-512, 2003.

DA-CUNHA, E.V.L.; DIAS, C.; BARBOSA-FILHO, J.M.; GRAY, A.I. Eryvellutinone, an isoflavanone from the stem bark of *Erythrina vellutina*. **Phytochemistry**, v.43(6),p.1371 – 3, 1996.

DANTAS, M. C.; DE OLIVEIRA, F. S.; BANDEIRA, S. M.; BATISTA, J. S.; SILVA Jr., C. D.; ALVES, P. B.; ANTONIOLLI, A. R.; MARCHIORO, M. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 129 – 133, 2005.

DIAS FILHO, B.P.; NAKAMURA, C.V.; CORTEZ, D.A.C.; SANCHES, N.R.; PESSINI, G.L.; HOLETZ, F.B. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97(7),p.1027-31, 2002.

EMPRESA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA DE MINAS GERAIS - EPAMIG. **O Gênero *Erythrina* L. no PAMG** - Herbário da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais. Belo Horizonte: **Daphne**, v.3, n.1, p. 20-25, 1993.

GHOSAL, S.; DUTTA, S.K.; BHATTACHARYA, S.K. *Erythrina* - Chemical and pharmacological evaluation II: alkaloids of *Erythrina variegata* L. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.61(8), p.1274-7, 1972.

GYLMAN, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. México: McGraw-Hill; 1996. p. 451-78.

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

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2002.

MACHADO-VIEIRA, R.; KAPCZINSKI, F.; SOARES, J.C. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 28, p. 209-224, 2004.

MARCHIORO, M; BLANK, M.F.A.; MOURÃO, R.H.V; ANTONIOLLI, A.R. Antinociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. **Fitoterapia**, v.76, 637-642, 2006.

NKENGFACK, A.E.; VOUFFO, T.W.; FOMUM, Z.T.; MEYER, M.; BERGENDORFF, O.; STERNER, O. Prenylated isoflavanone from the roots of *Erythrina sigmoidea*. **Phytochemistry**, v. 36(4), p.1047 – 51, 1994.

ONUSIC, G. M; NOGUEIRA, R. L; PEREIRA, A. M. S; VIANA M. B. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 473 - 477, 2002.

ONUSIC, G. M; NOGUEIRA, R. L; PEREIRA, A. M. S; VIANA M. B. Effect of chronic treatment with a water-alcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, p. 1538 - 1542, 2003.

PLATEL, A.; PORSOLT, R. D. Habituation of exploratory activity in mice: a screening test for memory enhancing drugs. **Psychopharmacology**, v. 78, p. 346-352, 1982.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioural Despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie**, v. 229, p. 327-336, 1977.

RABELO, L.A.; AGRA, M.F.; DA-CUNHA, E.V.L.; SILVA, M.S.; BARBOSA-FILHO, J.M. Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v.29(5), p.543-4, 2001.

RIBEIRO, M.D.; ONUSIC, G. M; POLTRONIERI, S.C.; VIANA M. B. 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 – 70, 2006.

RODRIGUES, E.; CARLINI, E. A. Plants used by a Quilombola group in Brazil with potential central nervous system effects. **Phytotherapy Research**, v.18, p.748-53, 2004.

SKALISZ, L. L.; BEIJAMINI, V.; ANDREATINI, R. Effect of *Hypericum perforatum* on marble-burying by mice. **Phytotherapy Research**, v. 18(5), p. 399-402, 2004.

SLOMP JR. E. **Ausência de efeito amnésico de um composto de Passiflora alata Dryander Passifloraceae e Valeriana officinalis L. Valerianaceae em um protocolo de habituação e esquia inibitória.** Curitiba, 2004. 42 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

TELIKEPALLI, H.; GOLLAPUDI, S.R.; KESHAVARZ-SHOKRI, A.; VELAZQUEZ, L.; SANDAMANN, R.A.; VELIZ, E.A., et al. Isoflavonoids and a cinnamyl phenol from root extracts of *Erythrina variegata*. **Phytochemistry**, v. 29(6), p.2005-7, 1990.

VASCONCELOS, S.M.; MACEDO, D.S; MELO, C.T.V.; MONTEIRO,A.P.; RODRIGUES, A.C.P; SILVEIRA, E.R.; CUNHA, G.M.A.; SOUZA,F.C.S.; VIANA, G.S.B. Central activity of hidroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* in mice. **Journal of Pharmacy & Pharmacology**, v. 56, p. 389 – 393, 2004.

VIRTUOSO, S. **Estudo fitoquímico e biológico das cascas de *Erythrina velutina* Willd. – Fabaceae (Leguminosae – Papilionidae.** Curitiba, 2005. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

## ADENDO 1

*Estes resultados não foram incluídos no trabalho submetido devido aos problemas observados no grupo controle após o tratamento agudo (ausência de habituação)*

### EFEITOS DO EXTRATO HIDRO-ALCOÓLICO DE *Erythrina velutina* NA HABITUAÇÃO NA CAIXA DE MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA

Os benzodiazepínicos, drogas eficazes e amplamente utilizadas como ansiolíticas, apresentam como importante efeito colateral amnésia anterógrada (ANDREATINI et al, 2001). Nesta linha, Dantas et al. (2004) observaram que o extrato aquoso das folhas de *E. velutina* (10 mg/kg) bloqueou o comportamento de habituação no teste do campo aberto e a retenção na esQUIVA inibitória, indicando um potencial efeito prejudicial na memória. Portanto, procuramos avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico de *E. velutina* na habituação em caixa de movimentação (PLATEL E PORSOLT, 1982), um modelo de memória não associativa.

#### **Métodos:**

Os animais e as drogas utilizadas foram as descritas acima.

A habituação foi avaliada pela re-exposição dos animais à caixa de movimentação espontânea 24 horas após a 1ª. sessão, porém, sem administração da droga (administrada apenas antes da 1ª. exposição). A redução da atividade locomotora no dia seguinte foi utilizada como indicativo de habituação (memória) (PLATEL e PORSOLT, 1982). Este modelo foi validado em nosso laboratório (SLOMP, 2004).



Os dados foram analisados por ANOVA de dois fatores (fator 1 – tratamento; fator 2 – dias, medidas repetidas), seguida do teste de Duncan ou teste t de Student para medidas repetidas, quando apropriado. Considerou-se estatisticamente significativo  $p \leq 0,05$ .

## **Resultados**

ANOVA não demonstrou diferença estatística entre os grupos ou dias no experimento agudo [Fator tratamento:  $F(5,52)=1,106$ ,  $p>0,30$ ; Fator dia:  $F(1,52)=1,454$ ,  $p>0,30$ ; interação:  $F(5,52)=1,056$ ,  $p>0,3$ ]. No tratamento crônico observou-se uma diferença entre no fator dia [ $F(1,39)=30,16$ ,  $p<0,0001$ ] mas não no Fator tratamento [ $F(4,39)=1,497$ ,  $p>0,2$ ] ou na interação [ $F(4,39)=1,036$ ,  $p>0,3$ ]. A comparação entre os dias em cada grupo indicou uma redução significativa da locomoção em todos os grupos, exceto na dose de 50 mg/kg do extrato (Tabela 1).

## **Discussão**

Platel e Porsolt (1982) sugeriram que a diminuição da atividade locomotora em uma segunda ocasião (habituação) sugere que o animal reconhece o ambiente, indicando que ocorreu um processo de aprendizado e memória. Os resultados do experimento crônico indicam um possível prejuízo mnêmico induzido pela menor dose do extrato hidroalcoólico da casca do caule de *E.velutina* (50 mg/kg), corroborando os achados de Dantas et al. (2004) com a administração aguda do extrato aquoso das folhas. Entretanto, não se observou tal prejuízo na dose que apresentou efeito ansiolítico no labirinto em cruz elevado (100mg/ kg), uma vez que ocorreu uma queda na atividade locomotora dos animais no segundo dia de teste (sem administração da droga),

padrão similar ao do controle. Estes dados sugerem que o extrato não interfere nos processos de memória. É interessante notar que estes autores (DANTAS et al., 2004) também observaram efeitos prejudiciais em dose baixa (10 mg/kg), o que pode indicar um efeito tipo U invertido (doses baixas e altas prejudicando a memória, enquanto doses intermediárias não apresentam este efeito). Embora isto pudesse ser um efeito desfavorável ao emprego de *E. velutina* na clínica, este efeito amnésico não foi observado na dose em que se detectou o efeito ansiolítico. Quadro distinto foi observado após o tratamento agudo, em que não se observou habituação em nenhum dos grupos tratados com extrato de *E. velutina*, sugerindo um efeito amnésico de todas as doses. Entretanto, a validade destes dados deve ser muito questionada, pois também não se observou habituação no grupo controle. Estudos adicionais devem ser conduzidos para esclarecer melhor esta questão.

A curva representativa da droga padrão (clordiazepóxido 7,5 mg/kg) teoricamente, deveria ter menor inclinação (ausência de habituação), devido ao efeito amnésico dos benzodiazepínicos. É possível que a ausência de habituação, neste caso, seja por que o clordiazepóxido, em baixas doses, estaria atuando essencialmente como ansiolítico, não apresentando efeito amnésico. Outra hipótese seria o desenvolvimento de tolerância, já que a droga foi administrada cronicamente. Embora estes resultados possam indicar uma insensibilidade do procedimento ao efeito amnésico dos benzodiazepínicos, em nossas condições, estudos anteriores com doses relativamente elevadas de diazepam detectaram este efeito (SLOMP JR., 2004). Diante destes resultados é necessário repetir estes experimentos, particularmente em relação ao tratamento agudo.

**TABELA 1:** Efeitos da administração aguda e prolongada (23 dias) de clordiazepóxido, imipramina e do extrato de EV na atividade locomotora em 5 minutos (acumulados), na caixa de movimentação espontânea. Dados representam as médias  $\pm$  EPM (n= 7-10). \*p< 0,01 (crônico) para o fator dia, ANOVA de 2 vias (tratamento X dia).

TRATAMENTO	AGUDO		CRÔNICO	
	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2
VEÍCULO	124,11 $\pm$ 14,46	104,22 $\pm$ 22,45	101,33 $\pm$ 14,22	73,33 $\pm$ 11,31*
CLORDIAZEPÓXIDO	139,70 $\pm$ 20,52	110,90 $\pm$ 13,83	151,70 $\pm$ 21,41	91,50 $\pm$ 12,71*
IMIPRAMINA	119,80 $\pm$ 17,31	127,90 $\pm$ 21,86	123,25 $\pm$ 13,14	97,37 $\pm$ 12,18*
EXTRATO 10	127,60 $\pm$ 13,96	104,00 $\pm$ 10,47	---	---
EXTRATO 50	124,22 $\pm$ 17,85	106,22 $\pm$ 18,89	126,10 $\pm$ 15,49	98,00 $\pm$ 12,71
EXTRATO 100	124,30 $\pm$ 13,31	146,90 $\pm$ 21,11	111,00 $\pm$ 11,00	66,14 $\pm$ 12,77*

### Referências:

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.23(4),p.233-242, 2001.

PLATEL, A.; PORSOLT, R. D. Habituation of exploratory activity in mice: a screening test for memory enhancing drugs. **Psychopharmacology**, v. 78, p. 346-352, 1982.

SLOMP JR. E. **Ausência de efeito amnésico de um composto de Passiflora alata Dryander Passifloraceae e Valeriana officinalis L. Valerianaceae em um protocolo de habituação e esquia inibitória.** Curitiba, 2004. 42 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.