



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA**

JANDER MARCUS CIRINO LOPES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E
ANSIOLÍTICA DO ÓLEO ESSENCIAL DA *Cyperus articulatus* L.**

**Santarém - PA
2023**

JANDER MARCUS CIRINO LOPES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E
ANSIOLÍTICA DO ÓLEO ESSENCIAL DA *C. articulatus L.***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Sociedade Ambiente e Qualidade de Vida (PPGSAQ) da
Universidade Federal do Oeste do Pará – UFOPA, para
obtenção do título de Mestre.

ORIENTADOR: Prof. Dr. MAXWELL BARBOSA DE SANTANA
COORIENTADOR (a): Prof. Dra. TÂNIA MARA PIRES MORAES

**Santarém - PA
2023**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA

L864a Lopes, Jander Marcus Cirino
 Avaliação da atividade antidepressiva e ansiolítica do óleo essencial da *Cyperus articulatus* L. / Jander Marcus Cirino Lopes. – Santarém, 2023.
 60 p. : il.
 Inclui bibliografias.

 Orientador: Maxwell Barbosa de Santana.
 Coorientadora: Tânia Mara Pires Moraes.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação Tecnológica, Centro de Formação Interdisciplinar, Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vida.

 1. Óleo essencial – *Cyperus articulatus* L. 2. Transtornos mentais. 3. Depressão. 4. Ansiedade. I. Santana, Maxwell Barbosa de, *orient.* II. Moraes, Tânia Mara Pires, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 615.321

Bibliotecária - Documentalista: Cátia Alvarez – CRB/2 843



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

No trigésimo primeiro dia do mês de março do ano de dois mil e vinte e três, às catorze horas, por na sala virtual <https://join.skype.com/d2i3Jp1LfKJk>, instalou-se a banca examinadora de dissertação de mestrado do discente Jander Marcus Cirino Lopes. A banca examinadora foi composta pelos professores: Dra. Eldra Carvalho da Silva, examinadora externa, Dra. Sandra Layse Ferreira Sarrazin, examinadora externa, Dra. Alanna do Socorro Lima da Silva, Examinadora Interna e Dr. Maxwell Barbosa de Santana, orientador do discente. Deu-se início a abertura dos trabalhos por parte do professor Maxwell Barbosa de Santana, presidente da banca, que após apresentar os membros da banca examinadora e esclarecer a tramitação da defesa, solicitou ao discente que iniciasse a apresentação da dissertação, intitulada “Avaliação da Atividade Antidepressiva e Ansiolítica do Óleo Essencial da *Cyperus articulatus L.*”, marcando um tempo de trinta minutos para a apresentação. Concluída a exposição, o professor Maxwell Barbosa de Santana, passou a palavra aos examinadores para arguir o discente. Terminadas as arguições, o presidente da banca solicitou aos presentes que se retirassem da sala, para a realização do julgamento do trabalho, concluindo a Banca Examinadora por sua **APROVAÇÃO**, conforme as normas vigentes na Universidade Federal do Oeste do Pará. A versão final da dissertação deverá ser entregue ao programa, no prazo máximo de sessenta dias, contendo as modificações sugeridas pela banca examinadora. Conforme o Artigo 57 do Regimento Interno do Programa, o discente não terá o título se não cumprir as exigências acima.

Documento assinado digitalmente



MAXWELL BARBOSA DE SANTANA
Data: 31/03/2023 22:47:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana
Presidente

Documento assinado digitalmente



ELDRA CARVALHO DA SILVA
Data: 12/04/2023 21:59:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Eldra Carvalho da Silva
Examinadora Externa - Ufopa

Documento assinado digitalmente



SANDRA LAYSE FERREIRA SARRAZIN
Data: 04/04/2023 19:07:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Sandra Layse Ferreira Sarrazin
Examinadora Externa - Ufopa

Documento assinado digitalmente



ALANNA DO SOCORRO LIMA DA SILVA
Data: 06/04/2023 14:29:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Alanna do Socorro Lima da Silva
Examinadora Interna - UFRA

Documento assinado digitalmente



JANDER MARCUS CIRINO LOPES
Data: 13/04/2023 08:33:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Jander Marcus Cirino Lopes
Mestrando

"O próprio Senhor irá à sua frente e estará com você; ele nunca o deixará, nunca o abandonará. Não tenha medo! Não desanime!"

Deuteronômio 31:8

Dedico este trabalho a Deus e a meus pais
José Jorge (in memoriam) e Maria Helena, meus irmãos.
À minha amada esposa Fernanda Soares, a minha
querida filha Helena Fernanda.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus pela sua infinita bondade, pois foi diante dele que busquei todas as forças e por estar sempre presente em minha vida.

Além da dedicatória, agradeço aos meus pais, minha esposa, minha filha, por proporcionarem os melhores momentos de minha vida, aos meus irmãos, meu sogro, minha sogra, meus cunhados e a minha cunhada.

Ao meu orientador prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana por toda orientação, ajuda e incentivo.

Quero agradecer de maneira bem especial, a minha coorientadora Profa. Dra. Tânia Mara Pires Moraes, pelo apoio e a confiança depositada em mim nestes anos. Estava sempre presente e a disposição para me ajudar, fazendo detalhadamente as correções e me cobrando bastante, tirando todas as minhas dúvidas possíveis. Sem o apoio dela, não seria possível concluir o projeto.

Ao Prof. Dr. Waldiney Pires Moraes, por todo o tempo disponibilizado para dá aquela orientação preciosa e repassar também seus conhecimentos.

A todos que fazem parte do Biotério da Universidade do Estado do Pará.

Ao prof. Dr. Lauro E. S. Barata e a Dra. Aline A. Kasper e a todos do Laboratório Produtos Naturais Bioativos, da Universidade Federal do Oeste do Pará.

Aos meus amigos José de Sousa Almeida Junior, Camila Castilho Moraes, pelo apoio.

Aos alunos de farmácia Matheus Pereira Martins, Kennedy da Silva Pereira,

A todos do Laboratório de Farmacologia, da Universidade Federal do Oeste do Pará.

Ao Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas- CPQBA da Universidade Estadual de Campinas, em especial ao Adilson Sartoratto.

A todos meus colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Sociedade Ambiente e Qualidade de Vida (PPGSAQ), da Universidade Federal do Oeste do Pará, pela amizade, pelo convívio, e agregação de conhecimento.

A Universidade Federal do Pará - UFOPA pelo apoio e incentivo à pesquisa científica.

E a todos que me ajudaram de forma direta ou indiretamente para a realização desta pesquisa: Muito obrigado!

RESUMO

Os transtornos mentais que mais acometem a humanidade são a depressão e a ansiedade, onde a depressão é descrita como humor deprimido e persistente, já a ansiedade refere-se a manifestações emocionais e fisiológicas como tensões ou medos exagerados. Os tratamentos farmacológicos disponíveis hoje no mercado apresentam variados efeitos adversos, diante disso, o projeto busca novas alternativas terapêuticas, que sejam eficazes no tratamento da depressão e ansiedade com menor efeito adverso. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antidepressiva e ansiolítica do óleo essencial da *Cyperus articulatus* L., *in vivo* em modelos experimentais, para esse intuito, a pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética no uso de animais (CEUA/UFOPA). O material vegetal da *Cyperus articulatus* foi procedente da Fazenda Experimental da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA) e a caracterização química realizada foi por hidrodestilação em aparelho tipo Clevenger. Nos testes experimentais foram utilizados camundongos machos e fêmeas da linhagem Swiss, não grávidas e saudáveis. A caracterização química do óleo essencial de *Cyperus articulatus* apresentou como compostos majoritários: α -copaeno (2,87%), β -selineno (4%), óxido de cariofileno (2,99%), mustaona (21,43%), ciperotundona (3,86%), cis-tujopsenal (7,70%), ciccolorenona (11,94%). Na avaliação da toxicidade oral aguda, observou-se que a dose tóxica aguda é maior que 2000 mg/kg, classificando-a na categoria 5 segundo o critério do protocolo adotado da OECD-423/2001. Assim, os resultados dos testes realizados para avaliar atividade antidepressiva mostraram que o óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., reduziu significativamente o parâmetro do tempo de imobilidade no teste de nado forçado na concentração 400mg/kg em 64,60% ($44,6 \pm 3,36$), quando comparado ao grupo controle, indicando um efeito do tipo antidepressivo. No teste para avaliar atividade ansiolítica realizado com óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., neste estudo, mostrou que os animais aumentaram significativamente o tempo de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado na concentração de 400 mg/Kg ($151,8 \pm 8,90$), indicando um efeito ansiolítico. Diante disso, pode-se inferir que o óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., pode contribuir para a busca de novas abordagens e alternativas terapêuticas para o tratamento da depressão e ansiedade, mas estudos complementares são necessários para uma investigação mais aprofundada sobre seu efeito antidepressivo e ansiolítico.

Palavras-Chave: Transtornos mentais; Depressão; Ansiedade; Óleo essencial da *Cyperus articulatus* L.

ABSTRACT

The mental disorders that most affect humanity are depression and anxiety, where depression is described as depressed and persistent mood, since anxiety refers to emotional and physiological manifestations such as tensions or exaggerated fears. Pharmacological treatments available on the market today have a variety of adverse effects, therefore, the project seeks new therapeutic alternatives that are effective in the treatment of depression and anxiety with less adverse effects. The objective of this study was to evaluate the antidepressant and anxiolytic activity of the essential oil of *Cyperus articulatus* L., in vivo in experimental models. For this purpose, the research was approved by the Ethics Committee on Animal Use (CEUA/UFOPA). The plant material of *Cyperus articulatus* came from the Experimental Farm of the Federal University of Western Pará (UFOPA) and the chemical characterization was carried out by hydrodistillation in a Clevenger-type apparatus. In the experimental tests, male and female mice of the Swiss strain, multiparous, non-pregnant and healthy were used. The chemical characterization of the essential oil of *Cyperus articulatus* showed as major compounds: α -copaene (2.87%), β -selinene (4%), caryophyllene oxide (2.99%), mustacone (21.43%), cyperotundone (3.86%), cis-tujopsenal (7.70%), cyclocolorenone (11.94%). In the evaluation of acute oral toxicity, it was observed that the acute toxic dose is greater than 2000 mg/kg, classifying it in category 5 according to the criteria of the protocol adopted by OECD-423/2001. Thus, the results of tests carried out to evaluate antidepressant activity showed that the essential oil of *Cyperus articulatus* L., significantly reduced the parameter of immobility time in the forced swimming test at the concentration 400mg/kg by 64.60% ($44.6 \pm 3,36$), when compared to the control group, indicating an antidepressant-like effect. In the test to evaluate anxiolytic activity performed with essential oil of *Cyperus articulatus* L, in this study, it was shown that the animals significantly increased the time spent in the open arms of the elevated plus maze at a concentration of 400 mg/Kg ($151.8 \pm 8,90$), indicating an anxiolytic effect. In view of this, it can be inferred that the essential oil of *Cyperus articulatus* L., can contribute to the search for new approaches and therapeutic alternatives for the treatment of depression and anxiety, but further studies are needed for a more in-depth investigation of its antidepressant effect. and anxiolytic.

Key words: Mental disorders; Depression; Anxiety; Essential oil of *Cyperus articulatus* L.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - <i>Cyperus articulatus</i> L. Haste ereto	23
Figura 2 - <i>Cyperus articulatus</i> L. Pequenas flores	23
Figura 3 - Pequenas raízes <i>Cyperus articulatus</i> L.....	23
Figura 4 - Rizoma <i>Cyperus articulatus</i> L.....	23
Figura 5 - Fazenda experimental da Ufopa	27
Figura 6 - Plantio da <i>Cyperus articulatus</i> L.....	27
Figura 7 - Lavagem da <i>C. articulatus</i> L	28
Figura 8 - Remoção de pequenas raízes e de resíduos	28
Figura 9 - <i>C. articulatus</i> L., limpa, pronta para levar a estufa	28
Figura 10 – Estufa	29
Figura 11 - Moinho de facas, processo de trituração dos rizomas	29
Figura 12 - Hidrodestilação por arraste a vapor	30
Figura 13 - Estante com as caixas contendo os animais.....	31
Figura 14 - Fluxograma da Toxicidade Aguda (OECD, 2001).....	32
Figura 11 – Imobilidade	34
Figura 12 – Natação.....	34
Figura 13 - Labirinto em cruz elevado	35
Figura 14 - Efeito do tratamento sobre o teste Labirinto em Cruz Elevado Efeito do Óleo essencial de <i>Cyperus Articulatus</i> L. para avaliar o efeito antidepressivo em camundongos no teste nado forçado.....	39
Figura 15 - Efeito do tratamento sobre o teste Labirinto em Cruz Elevado.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da depressão de acordo com o DSM-V	16
Tabela 2 - Dados da extração do óleo essencial da <i>Cyperus Articulatus</i> L.....	39
Tabela 3 - Analitos identificados no óleo essencial de <i>Cyperus articulatus</i> L. por GC-MS..	39
Tabela 4 - Média do peso corporal (gramas±desvio padrão) de camundongos <i>Swiss</i> expostos oralmente ao veículo controle utilizado para diluição da droga (Tween 80 ⁰ a 0,312% e salina a 0,9%) e ao óleo de <i>Cyperus articulatus</i> L), na dose de 2000 mg/Kg.....	41
Tabela 5 - Teste repetido e confirmado da dose máxima de segurança do OECA, média do peso corporal (gramas ± Desvio Padrão) de camundongos <i>Swiss</i> expostos oralmente ao veículo controle de diluição da droga (Tween 80 a 0,312% e salina a 0,9%) e ao óleo essência de <i>Cyperus articulatus</i> L., na dose de 2000 mg/Kg	41

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ADTS- Antidepressivos tricíclicos

ANOVA: análise de variância

ADTs- Antidepressivos tricíclicos

APA- Associação Americana de Psiquiatria

BDZS- Benzodiazepínicos

CEUA- Comitê de Ética no Uso de Animais

CPQBA- Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas

DA- Dopamina

DSM-V - Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5ª edição

DZP- Diazepam

GABA- Ácido gama-aminobutírico

GHS- Globalmente Sistema de Classificação Harmonizel

IM- Imipramina

IMAO- Inibidores da monoamina oxidase

I.P- Intraperitoneal

ISRS- Inibidores específicos de recaptção da serotonina

LCE- Labirinto em cruz elevado

MAO- Monoamina oxidase

MS- Ministério da Saúde

Na Cl- Cloreto de sódio

NE- Norepinefrina

NEBA- Número de entradas nos braços abertos

OECA- Óleo essencial *Cyperus articulatus* L.

OECD - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização Mundial da Saúde

PNPIC- Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

SNC - Sistema nervoso central

SUS- Sistema Único de Saúde

TBA- Tempo gasto nos braços abertos

TBF- Tempo gasto nos braços fechados

TAG- Transtorno de ansiedade generalizada

TM - Transtornos Mentais

TNF- Teste nado forçado

V.O- Via oral

5HT- Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Depressão.....	15
2.2 Ansiedade.....	18
2.2.1 Medicamentos ansiolíticos.....	20
2.3 Produtos naturais.....	20
2.4 Plantas medicinais.....	Erro! Indicador não definido.
2. 5 <i>Cyperus articulatus</i> L.....	23
3 JUSTIFICATIVA.....	26
4 OBJETIVOS.....	27
4.1 Objetivo geral.....	27
4.2 Objetivos específicos.....	27
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
5.1 Coleta e identificação do material vegetal.....	28
5.2 Pré-tratamento dos rizomas da <i>C. articulatus</i> L.....	29
5.3 Secagem e trituração do rizoma da <i>C. articulatus</i> L.....	30
5.4 Extração e cálculo do rendimento do óleo essencial da <i>C. articulatus</i> L.....	31
6 ANIMAIS UTILIZADOS NA PESQUISA.....	32
7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	34
8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA.....	36
8.1 Teste do nado forçado.....	36
9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA.....	37
9.1 Labirinto em cruz elevado.....	37
10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
11 RESULTADOS.....	38
11.1 Rendimento do material vegetal.....	38
11.2 Análise cromatográfica do óleo essencial de <i>Cyperus articulatus</i> L.....	38
12. Avaliação da toxicidade aguda.....	40
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXO I.....	61

1 INTRODUÇÃO

Os Transtornos Mentais (TM) são distúrbios ou alterações que provocam disfunção no funcionamento cerebral sendo capaz de impactar no humor, comportamento e raciocínio. Manifestações essas que comprometem o bem-estar em diversos ambientes podendo prejudicar significativamente qualquer pessoa. Como, outras doenças, os transtornos mentais carecem de um tratamento e acompanhamento especializado (SILVA et al., 2018).

No ano de 2017, um interessante relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), mostrou que aproximadamente 450 milhões de pessoas são afetadas por algum tipo de doença mental no mundo, dentre esses transtornos mentais os que mais acometem a humanidade são a depressão e a ansiedade (OMS, 2017).

Diante disso, milhares de pessoas no mundo que são acometidas por alguns distúrbios que afetam o sistema nervoso central (SNC), precisam de atendimento em saúde mental, pois estes males causam inúmeros danos, principalmente prejuízo psicológico e social, tornando-se capaz de afetar a vida humana em diferentes aspectos (LEÃO et al., 2018).

Devido à alta prevalência e altos custos econômicos, a depressão tornou-se uma das prioridades públicas, pois é considerada uma patologia que diminui a qualidade de vida do paciente, sendo caracterizado por um mosaico de sintomas com diferentes graus de sofrimento (SILVA; SANTOS, 2019). Além de ser um dos mais incapacitantes, reflete no modo direto na qualidade de vida psicológica e física do indivíduo, este transtorno intervém no trabalho, nas atividades de lazer e principalmente nas relações sociais (ASSUMPCÃO et al., 2018).

Outro preocupante transtorno é a ansiedade, que ocasiona um enorme sofrimento e a diminuição da expectativa de vida do ser humano, além do incômodo decorrente de antecipação do perigo ou de algo desconhecido (FUSCO, 2018). A ansiedade é vista como um transtorno psiquiátrico de grande incidência mundial, em cenário que ocorre há certas circunstâncias da vida, até certo momento uma condição fisiológica, porém quando ocorre com frequência assume uma forma patológica (DA SILVA et al., 2016).

Ainda que a depressão e ansiedade sejam consideradas clinicamente distintas, constantemente se apresentam associadas e necessitam de diferentes tipos de terapia. A primeira escolha para o tratamento desses distúrbios são os psicofármacos, pois são medicamentos que agem sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), modificando as funções cerebrais e proporcionando transitórias mudanças de humor, comportamento e percepção. Por

outro lado, esses fármacos podem desencadear inúmeros efeitos colaterais ao paciente (MELO et al., 2019).

Dessa forma, a busca por novas alternativas terapêuticas para transtornos mentais como depressão e ansiedade que sejam mais eficazes e seguros constitui um grande desafio para a pesquisa no mundo. Neste contexto, a Amazônia brasileira por apresentar uma rica diversidade de espécies vegetais com propriedades farmacológicas e os saberes do uso de plantas medicinais pelos povos tradicionais que ali habitam, nos permitiu a possibilidade da realização do estudado, além de contribuir com a manutenção desse saber popular, vindo então, contribuir para a ciência (ROCHA et al., 2019).

Sendo assim, o objetivo desta pesquisa é avaliar a atividade antidepressiva e ansiolítica do óleo essencial da *Cyperus articulatus* L.(OECA), pois apesar do uso tradicional pela população, não existem estudos relatados na literatura sobre o potencial efeito ansiolítico e antidepressivo que validem a indicação popular da espécie em estudo. Com isso, espera-se contribuir com estudos preliminares sobre uma substância que possa ser utilizada como candidata a um possível fármaco ansiolítico ou antidepressivo, através dessa pesquisa.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Depressão

Um dos transtornos mentais mais frequentes e preocupantes que vem prejudicando a humanidade é a depressão, tornando-se um dos distúrbios mentais com alto índice de estudos na atualidade. A depressão também é denominada como a doença da sociedade moderna, conhecida popularmente o “mal do século” (FRANCO; SOUZA, 2016).

A depressão é considerada uma enfermidade habitual e preocupante descrita como humor deprimido e persistente, gerando em inúmeros prejuízos para o ser humano, principalmente nas relações interpessoais, além, de promover sofrimento que envolve consideravelmente na redução da capacidade e na qualidade de vida da pessoa, podendo ainda impactar na relação social do indivíduo, tendo o potencial de acometer qualquer pessoa independente de sua classe social, idade, gênero, raça e espaço geográfico (CARDOSO, 2017).

No Brasil, 5,8% da população sofre com a depressão, estima-se que 120 milhões de pessoas expressem em algum momento de sua vida circunstância com episódio depressivo (PINHO et al, 2009). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão ocupa o 5º lugar como problema de saúde mais prevalente que acarreta a humanidade, há

hipótese ainda, que no ano de 2030 a depressão irá ocupar a primeira posição dos grandes problemas de saúde mais comum em definições de qualidade de vida e incapacitação da população mundial (ANTUNES; MONICO, 2015).

A depressão pode ser representada por uma série de manifestações clínicas e sintomas com variados níveis de sofrimento, como: tristeza, humor deprimido, perda ou ganho de peso, distúrbio do sono, sensação de culpa ou inutilidade, fadiga, perda da libido sexual, dificuldade de concentração ou tomada decisão. As pesquisas clínicas também demonstraram uma enorme proporção de pessoas que praticaram suicídio ou sofreram algum prejuízo pessoal devido à depressão (DEL PORTO, 1999).

O Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V), atualizado em 2013 pela American Psychiatric Association (APA), vem sendo uma ferramenta de referência na prática clínica para classificar os transtornos mentais. Este manual contém critérios associados que apoiam e ajudam profissionais de diversas áreas para auxiliar o diagnóstico de um episódio depressivo, sendo necessária a constatação de no mínimo cinco entre os nove sintomas descritos no manual (tabela 01), segundo o número de parâmetros apresentados, o estado depressivo pode ser classificado em três grupos: **1) Depressão Menor:** de 2 a 4 sintomas durante duas ou mais semanas, englobando o estado deprimido ou anedonia; **2) Depressão Maior:** 5 ou mais sintomas devem estar presentes, quase todos os dias, durante o mesmo período de 2 semanas e um deles tem que ser o humor deprimido ou anedonia; **3) Distímia:** Tristeza que ocorre por pelo menos dois anos, com no mínimo 2 ou mais sintomas da depressão (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Tabela 1- Critérios diagnósticos da depressão de acordo com o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-V.

Humor deprimido (perda de interesse ou satisfação em quase todas as atividades).

Anedonia (Interesse ou prazer acentuadamente diminuído em quase todas as atividades e quase todos os dias).

Sentimento de culpa ou desvalia

Perda ou ganho de peso ponderal significativo (> 5%) ou diminuição ou aumento do apetite

Agitação psicomotora ou letargia

Fadiga ou falta de energia

Insônia ou hipersonia

Dificuldade de concentração de pensar ou de tomar decisões

Pensamento recorrentes de morte ou suicídio

Fonte: Manual Diagnóstico e estatístico dos Distúrbios Mentais quinta edição (DSM-V, 2014).

Inúmeras condições são capazes de provocar ou desencadear um quadro depressivo, como por exemplo, condições de ciências da hereditariedade (genéticos), fatores ambientais promovendo alterações bioquímicas, fisiológicas e morfológicas, tornando a depressão em uma patologia multifatorial (FILE 2006).

A fisiopatologia exata dos distúrbios depressivos é ainda pouco esclarecida, porém, com auxílio do avanço tecnológico, estudos recentes desenvolvem investigações genéticas e de biologia molecular, de imagens, hormonais e do metabolismo, procurando explicações etiológicas para esse distúrbio. Inúmeras explicações fisiopatológicas para que sejam demonstradas e visando entender as causas da depressão, onde diversos sistemas neuronais aparentam estar correlacionados na neurobiologia e neuroquímica dessa patologia. Pesquisas realizadas com animais e indicações clínicas evidenciam a teoria de neurotransmissores monoaminérgicos sendo a mais aceita para explicar a etiologia e a patogenia da depressão, que é uma deficiência nas fendas sinápticas das monoaminas: especialmente a serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) e, em pequena proporção a dopamina (DA) (HASLER, 2010).

2.1.1 Medicamentos antidepressivos

Os antidepressivos são fármacos que agem no sistema nervoso, cuja função é normalizar o fluxo de neurotransmissores, com isso, tornou-se um recurso terapêutico de referência utilizado para o tratamento da depressão (RAMELO, 2021). Os antidepressivos são de extrema importância no tratamento da depressão, pânico, estresse, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade e bulimia nervosa. O primeiro antidepressivo empregado na medicina moderna foi a iproniazida em 1952 que foi reconhecida por sua atividade inibidora da enzima monoamino oxidase. Em seguida, na década de 1960 os antidepressivos tricíclicos como a imipramina também começaram a ser utilizados (BRUNTON; KNOLLMANN, 2012).

INIBIDORES DA MAO: Os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) que são eles: Isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina e tranilcipromina, atuam bloqueando a ação da monoamina oxidase. MAO é uma importante enzima presente na membrana das mitocôndrias de células neuronais e não neuronais, tendo como papel principal degradar monoaminas, tornando-se importante enzima metabolizadora para alguns neurotransmissores como dopamina e serotonina. A MAO pode ocorrer de duas formas que são a MAO-A e MAO-B, onde se diferenciam pela conexão através da afinidade com o substrato e inibidores, esta enzima se caracteriza por ter preferência pela serotonina e norepinefrina, onde seus inibidores seletivos têm evidenciados benefícios terapêuticos no tratamento da depressão. Já a

dopamina metabolizada tanto pela MAO-A e MAO-B. A inativação irreversível da MAO necessita da formação de novas enzimas MAO para a interrupção do seu efeito, que acontece em média de uma a duas semanas (GOODMAN; GILMAM, 2005; NÚÑEZ et al., 2004, FERNANDES, 1996).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS: Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) como, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina e doxepina, possuem mecanismo de ação que atua em nível pré-sináptico, ou seja, ocorre bloqueando a recaptção das aminas biogênicas nos neurônios pré-sinápticos, principalmente da norepinefrina (NE) e também na inibição da serotonina (5HT), em uma pequena escala a dopamina (DA) (GOODMAN; GILMAM, 2005).

ISRS: Os inibidores específicos de recaptção da serotonina (ISRS) como são chamados: Fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina e citalopram, possui função de bloqueio seletivo da recaptção da serotonina, ou seja, o seu efeito antidepressivo e até mesmo adverso pode está correlacionado ao aumento da disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica (GOODMAN; GILMAM, 2005).

ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS: Os antidepressivos atípicos que são: Bupropiona, mirtazapina, nefazodona, trazodona, vilazodona e vortioxetina, atuam inibindo a recaptção de serotonina e também demonstram relação a outros receptores, a exemplo são os adrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos, além disso, habitam por apresentar curta meia vida de eliminação (GOODMAN; GILMAM, 2005).

2.2 Ansiedade

O termo ansiedade provém do grego *Anshein*, que significa apertar, asfixiar ou enforçar (DIAS, 2019). A ansiedade é vista como um transtorno psiquiátrico de grande incidência mundial, sendo considerada como um sentimento comum presente a um cenário que a certas circunstâncias da vida, e até certo momento uma condição fisiológica, porém quando ocorre com frequência assume uma forma patológica. Acarreta prejuízos psicológicos, sociais, referindo-se a manifestações emocionais e fisiológicas como tensões ou medos exagerados, sem a capacidade de relaxar, preocupações, sensação contínua de que algo ruim vai acontecer, falta de controle sobre os pensamentos ou atitudes, pavor depois de uma situação muito difícil, sudorese e diarreia, além de comportamentos de fobias e compulsões (ENNACEUR; BEHAVIOR, 2014).

Os transtornos de ansiedade apontam características específicas em qualquer fase da vida, seja na infância ou adolescência afetando principalmente o contexto escolar, com isso,

acaba comprometendo o aprendizado, e na fase adulta acomete basicamente no ambiente de trabalho e o convívio social, já na terceira idade prejudica especialmente as atividades cotidianas. Essas mudanças contínuas incorporam-se ao aumento da tensão motora, complexidade de concentração, aumento na falta de atenção, estado maior na vigilância e nervosismo. A maneira prática de se diferenciar ansiedade normal de ansiedade patológica é basicamente avaliar se a reação ansiosa é de curta duração, autolimitada e relacionada ao estímulo do momento ou não (CASTILLO et al., 2000).

Atualmente os distúrbios da ansiedade podem ser classificados de acordo com uma das recomendações mais aceita e utilizada por profissionais médicos, que é através da aplicação do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais quinta edição, onde classifica o transtorno de ansiedade, conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 - Subtipos de transtornos de ansiedade conforme o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quinta edição DSM-V.

Transtorno de Ansiedade
Transtorno de ansiedade de separação
Transtorno de pânico
Agorafobia
Luto
Transtorno de ansiedade social (Fobia social)
Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)
Transtorno de ansiedade induzido por substância
Transtorno de estresse pós-traumático
Transtorno de ansiedade de doença
Transtorno depressivo e bipolar
Transtornos psicóticos

Fonte: Manual Diagnóstico e estatístico dos Distúrbios Mentais quinta edição (DSM-V, 2014).

A ansiedade ao que tudo indica possui uma estrutura neural, onde é capaz de ser elucidada algumas vezes através da diminuição em que ocorre por meio da sinalização inibitória mediada pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) (LIMA et al., 2020), a ansiedade está conectada a episódios de medo, luta, fuga ou conflito. Fisiologicamente este enfrentamento do perigo transcorre do seguinte modo: As informações sensoriais são recebidas pelas amígdalas

onde são captadas e em seguida enviam para o hipotálamo que reenvia para a hipófise que por sua vez secreta o hormônio adrenocorticotrófico, o qual estimula a suprarrenal a secretar adrenalina, noradrenalina, cortisol e glicocorticoides. Auxiliam ainda nesse processo os neurotransmissores, 5-HT, dopamina, ácido gama-aminobutírico, corticosterona, e as condições de liberação da corticotropina e colecistocinina. Nesse cenário os hormônios e neurotransmissores liberados oferecem energia o bastante ao organismo para a ação do comportamento de luta ou fuga, além do aumento de transpiração (STRAWN et al., 2018).

O indivíduo ansioso tem bastante problema para focar em um único afazer, qualquer mudança no ambiente lhe tira a sua atenção, também apresenta características de pensamentos negativos, proporcionando inseguranças ou incertezas pessoais do seu potencial em inúmeras situações (HEZEL; MCNALLY, 2014). Ou seja, pacientes portadores de transtornos de ansiedade dispõem de conexão noradrenérgica insuficiente. O GABA inibe a comunicação serotoninérgica e a relação do GABA ao seu receptor estabelece um importante ajustamento, quando diminuída resulta em efeito ansiogênico (causa ansiedade), já quando aumentada tem efeito ansiolítico (inibe a ansiedade) (BRAGA et al., 2010; RODRIGUES, 2011).

2.2.1 Medicamentos ansiolíticos

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da ansiedade envolvem várias classes de fármacos, dentre os quais podem ser citados, os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) e os benzodiazepínicos (BDZs) que também são usados nos tratamentos de insônia, rigidez muscular e convulsões. Estes medicamentos agem no sistema nervoso central (SNC) modulando a atividade GABAérgica. Os ansiolíticos BDZs possuem afinidade pelo mediador endógeno ácido gama-amino butírico (GABA) em vários locais. Especialmente, os benzodiazepínicos se conectam em um local alostérico na interface entre gama e alfa nos canais de íon cloreto no receptor GABA-A. Onde a ligação do diazepam ao receptor GABA-A ocasiona o aumento maior na frequência de abertura do canal de cloreto, ocasionando uma hiperpolarização neuronal (GOODMAN; GILMAM, 2005).

2.3 Produtos naturais

Os produtos naturais são compostos químicos produzidos por seres vivos, tais como, bactérias, fungos, algas e plantas. Esses produtos apresentam grandes diversidades biológicas e também características farmacológicas (CONTI et al., 2012).

O desenvolvimento da humanidade está inerentemente correlacionado ao ambiente natural, os produtos advindos desse ambiente já eram utilizados pelos nossos antepassados e

persistem até os dias atuais, principalmente a utilização de plantas medicinais, como fonte de alimentos, objetos, tinturas e para fins terapêuticos. Documentos relatam que o uso de plantas medicinais como remédio vem desde o período paleolítico, através do reconhecimento encontrado em sítios arqueológicos, onde informações descritas foram achadas na China, Índia e no Egito (SAAD et al., 2009).

A utilização dos produtos naturais e fitoterápicos exige inúmeras técnicas com a finalidade de diminuir prováveis riscos à saúde dos profissionais responsáveis pela produção e também do consumidor até o seu destino final. Vale ressaltar que plantas medicinais desempenham um papel importante na cura e tratamento de variadas patologias, principalmente em algumas regiões e comunidades, onde este produto natural corresponde ao único recurso terapêutico no tratamento de muitas enfermidades (CONCEIÇÃO et al., 2012; SANTANA et al., 2018).

No Brasil, quando os portugueses chegaram, observaram que população indígena já utilizavam várias espécies de plantas medicinais como recurso medicinal, com o passar do tempo, os europeus começaram a fazer a utilização deste arsenal para fins terapêuticos através do conhecimento empírico. Todo o conhecimento tradicional dos indígenas, principalmente sobre a flora despertou enorme interesse para os europeus. Além, dos saberes escravos africanos trazidos para o Brasil que trouxeram seus variados conhecimentos e práticas vindas a contribuir para cultura brasileira, especialmente, rituais religiosos, temperos e plantas que foram aplicadas em propriedades farmacológicas (LORENZI; MATOS, 2008).

A região amazônica apresenta em sua rica biodiversidade recursos naturais que são utilizados pelos seus povos através de relevantes conhecimentos dentro da medicina popular, onde é passado de geração a geração, ademais, a população em sua maior parte é descendente de povos indígenas, que herdaram uma gama de conhecimento tradicional sobre a utilização de plantas medicinais para a intervenção e prevenção de enfermidades (DE LIMA et al., 2019).

A diversidade biológica abrange inúmeras proporções de organismos vivos e vários ecossistemas, entre os elementos que fazem parte desta biodiversidade, encontram-se as plantas medicinais que podem ser administradas ao homem ou animal, por diversas vias ou formas com objetivo de exercer alguma ação terapêutica esperada (SANTOS et al., 2019).

A utilização das plantas medicinais como alternativa para fins terapêuticos vem desde os tempos das antigas civilizações com a finalidade para o tratamento, cura e prevenção de doenças. O legado popular da utilização de plantas sucedeu por várias gerações, vivenciando

intensas influências da cultura indígena, africana, europeia e sobrevive até os dias de hoje (ZAGO, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estipula que aproximadamente 80% da população mundial utilizam com frequência plantas medicinais para recursos terapêuticos. Embora sejam muito usadas pela população, variadas espécies de plantas não apresentam nenhum conhecimento científico comprovado, tornando-se indispensáveis pesquisas que corroborem na busca pelo conhecimento farmacológico, eficácia, uso terapêutico e toxicidade, contraindicações, interações desses produtos naturais, para que sejam utilizados de forma segura (MELO et al., 2017).

Acredita-se que cerca de 25% dos medicamentos fitoterápicos disponíveis nos dias de hoje são produzidos de forma direta ou indiretamente, tendo como base as plantas medicinais (NASCIMENTO; MALDONADO, 2016). A partir da década de 80 no Brasil, surgiu então à ideia da criação da atenção à saúde através do conhecimento popular na busca de alternativas para melhoria do paciente por meio da medicina tradicional, através do uso de fitoterápicos, especialmente depois da criação do Sistema Único de Saúde (SUS). Com isso, foi criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS estabelecida instituída pela Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 971, de 03 de maio de 2006 (ROSSATO et al., 2012).

Posteriormente, no Brasil houve incentivo da utilização das plantas medicinais, graças à aprovação da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos pelo Ministério da Saúde publicado em 2009, na qual são listados com 71 espécies já utilizadas no SUS. Essas plantas podem ser utilizadas para o tratamento de enfermidades comuns no país, além disso, podem ser usadas na produção de fitoterápicos com o custo economicamente mais baixo e que possibilite ser distribuído pelo SUS de maneira segura, conforme rege a legislação (BRASIL, 2009).

Vale ressaltar, que uso o popular não estabelece um processo capaz para a validação etnofarmacológica de uma planta ou de seu constituinte, precisando sim, de estudos e pesquisas, porém o conhecimento da medicina tradicional pode trazer novas alternativas de tratamentos de muitas doenças, através de realizações de pesquisas e estudos, para que possa agregar o seu uso com segurança e eficácia. Nesse âmbito, considerando a enorme diversidade da flora brasileira, existem variadas espécies vegetais sendo estudadas, para as quais foram resgatadas evidenciadas através de informações populares, com isso, estão proporcionando estudos e avanços que são promissores para a descoberta de novos fármacos e fitoterápicos,

tornando-se fontes importantes (CAMARGO, 2014).

Nesse contexto, alguns estudos sobre o uso de plantas medicinais com efeitos psicotrópicos já foram realizados, conforme mostra no (quadro 2), principalmente pesquisas sobre a sua atividade ansiolítica ou antidepressiva. A *Cyperus articulatus*, até o presente momento ainda não apresenta na literatura nenhum estudo sobre suas possíveis atividades ansiolíticas ou antidepressivas.

Quadro 2 - Plantas com atividades antidepressivas e ansiolíticas ou ambas.

Nome científico	Nome Popular	Atividades	Referências
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Erva-de- São-João	Antidepressiva	(BEHNKE et al., 2002).
<i>Passiflora incarnata</i>	Maracujá	Ansiolítica	(LOPES; ARANTES, 2017).
<i>Cananga odorata</i>	Ilangue-ilangue	Antidepressiva e Ansiolítica	(FERREIRA, 2010).
<i>Citrus aurantium</i> L.	Laranja-da-terra	Ansiolítica	(GARGANO, 2007).
<i>Piper methysticum</i>	Kava-kava	Ansiolítica	(BARBOSA, 2013).
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Alecrim	Antidepressiva e Ansiolítica	(LIMA, 2010).
<i>Schinus terebinthifolia</i>	Aroeira-vermelha	Antidepressiva	(PICCINELLI, 2017).
<i>Lavandula angustifolia</i>	Lavanda	Ansiolítica	(ALVES; LIMA, 2018).
<i>Magnolia officinalis</i>	Magnólia	Antidepressiva e Ansiolítica	(PAVANELLI, 2021).
<i>C. Articulatus</i> L.	Pripioca	?	?

Fonte: Jander Lopes, 2023.

2. 4 *Cyperus articulatus* L.

Cyperus articulatus L., é uma espécie herbácea e na sua morfologia possui haste cilíndrica e seu comprimento fica em torno de 30 a 43 cm de altura. Pode-ser encontrada em solos férteis e úmidos, possuem pequenas flores amarelas e capim alto na cor verde, como ilustradas nas (figuras 1 e 2), também possuem inúmeras raízes, além de tubérculos que quando são cortados espalham um perfume fresco, amadeirado e picante que surpreende o olfato, conforme as (figuras 3 e 4). Além disso, é uma planta perene, que tem cerca de mais ou menos 5500 espécies associadas em 109 gêneros. São encontradas em diferentes regiões

do mundo e existentes em quase em todos os ecossistemas terrestres, inclusive aquáticos. No Brasil existem 680 espécies subdivididas em 42 gêneros, representando cerca de 15% do conjunto de espécies, 40% do total de gênero da família com registro. No meio dessa configuração da flora de Cyperaceae brasileira (ALVES et al., 2009).

Figura 1 - *Cyperus articulatus* L. Haste ereto.



Fonte:Jander Lopes, 2022.

Figura 2 - *Cyperus articulatus* L. Pequenas flores.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 3 – Pequenas raízes *Cyperus articulatus* L.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 4- Rizoma *Cyperus articulatus* L.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

SCHINEIDER et al (2017), ressaltam que variadas espécies de *Cyperus* (família Cyperaceae), vêm sendo cada vez mais estudadas, em diferentes continentes, não exclusivamente pela sua já famosa utilidade na perfumaria e cosméticos, mas também por suas propriedades medicinais, por conta dos óleos essenciais presentes em seus tubérculos. Normalmente já aplicados no tratamento de hemorroida, diarreia e asseios corporais.

O óleo da *Cyperus articulatus* L. já possui algumas propriedades terapêuticas, comprovadas por inúmeros autores, tais como, atividade antibacteriana à *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (MONGELLI et al., 1995; DESMACHELIER et al., 1997; DUARTE, 2006), atividade anti-inflamatória e atividades antiplasmódica in vitro e

antimalárica in vivo (SILVA et al., 2019). Apresenta também potencial inseticida frente à *Trilobium confusum* (ABUBAKAR et al., 2000).

Existem explicações de que o uso do gênero *Cyperus* na perfumaria é milenar. Relatos do uso de *C. rotundus* vêm desde a civilização micênica (FORTES, 2000). Já o óleo de *C. rotundus* eram empregados na composição fragrância que datam no século 5 d.C. (NEGBI, 1992). Existem informações que cheiro agradável e amadeirado dos tubérculos de *C. articulatus* despertou interesses nas mulheres egípcias, elas faziam o seu uso para melhorar suas belezas e aromatizar adornos para os seus cabelos (BOULOS; EL-HADIDI, 1967).

No Brasil, principalmente no estado do Pará, *Cyperus articulatus* L. é popularmente chamada de “priprioca” ou “piriprioca”, cultivados por alguns produtores em seus quintais e comercializados em feiras abertas, sendo facilmente identificado pelo tipo de capim alto, com flores pequenas de cor amarela, rizomas constituídos por tubérculos que possuem cor marrom, quando novo. Com o passar do tempo, os rizomas adquirem uma coloração mais escura. É através desses rizomas que se obtém óleo essencial, caracterizado por ser uma essência agradável e marcante. Isso despertou o interesse comercial por essa espécie, onde é muito utilizada na indústria cosmética, devido suas características aromáticas (CASTELLANI et al., 2011).

Segundo Zoghbi et al. (2008) os principais componentes químicos do óleo de rizomas da *C. articulatus* L., cultivados do Pará são a mustacona, o óxido de cariofileno, alfa-pineno, beta-selineno, mirtenol e alfa copaeno.

A utilização de produtos naturais oriundos da flora brasileira vem ganhando destaque no cenário mundial e sendo bastante estudadas por muitos pesquisadores. Dentre uma das variedades de espécies da floresta amazônica destaca-se a *Cyperus Articulatus* L. Além da grande importância para a indústria de cosméticos e perfumaria, também pode ser promissora na obtenção de novos fármacos que podem trazer muitos benefícios para a saúde humana (MONGELLI et al., 1995; DESMACHELIER et al., 1996).

3 JUSTIFICATIVA

A depressão e a ansiedade são consideradas graves problemas de saúde pública, sendo uma das principais causas de morte na sociedade. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 100 milhões de pessoas no mundo sofrem de ansiedade ou depressão ou até mesmo ambas, acarretando incapacidades ao longo da vida.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis hoje no mercado apresentam graves e variados efeitos adversos, interações medicamentosas, limitada eficácia, alto custo e nem sempre está disponível a população. Em muitos casos, além de não proporcionarem o sucesso terapêutico desejado, podem colocar em risco a vida dos pacientes que utilizam estes tratamentos.

Existe o interesse maciço e o esforço de pesquisadores em busca de novas substâncias bioativas objetivando-se a descoberta de novas alternativas terapêuticas, que sejam eficazes no tratamento da depressão e ansiedade, que causem menos efeitos adversos, quem sejam de baixo custo e que estejam acessíveis aos usuários visando contribuir para a diminuição de mortes e outros problemas decorrentes dessas desordens psiquiátricas.

Sendo biodiversidade brasileira, especialmente a diversidade de plantas na Amazônia, considerada uma fonte de substâncias biologicamente ativas, com potencial para a investigação de possíveis novos fármacos, além dos relevantes conhecimentos tradicionais dentro da medicina popular, justificando-se a relevância de pesquisas sobre a utilização de plantas medicinais para a intervenção e prevenção de enfermidades.

Deste modo, a região amazônica apresenta em sua rica biodiversidade com enormes recursos naturais que são utilizados pelos seus povos através de relevantes conhecimentos dentro da medicina popular, onde é passado de geração a geração, ademais, a população em sua maior parte é descendente de povos indígenas, que herdaram uma gama de conhecimento tradicional sobre a utilização de plantas medicinais para a intervenção e prevenção de enfermidades.

Nesse sentido, destaca-se a espécie *C. articulatus* L., que apesar do uso tradicional pela população, não existem estudos relatados na literatura sobre o potencial efeito ansiolítico e antidepressivo que validem a indicação popular da espécie em estudo. Além disso, espera-se contribuir com estudos preliminares sobre uma substância que possa ser utilizada como candidata a um possível fármaco ansiolítico ou antidepressivo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Investigar se o óleo essencial de *C. articulatus* L., possui potencial antidepressivo e ansiolítico.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar quimicamente o óleo essencial de *C. articulatus* L.;
- Avaliar a toxicidade oral aguda do óleo essencial de *C. articulatus* L.;
- Avaliar se o óleo essencial de *C. articulatus* L., apresenta atividade antidepressiva-símile, em animais submetidos ao modelo do nado forçado
- Avaliar se o óleo essencial de *C. articulatus* L., desencadeia efeito ansiolítico em animais submetidos ao modelo do labirinto em cruz elevado.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Coleta e identificação do material vegetal

O material vegetal da espécie *Cyperus articulatus* L., foi procedente da Fazenda Experimental da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), (figuras 5 e 6), localizada às margens da Rodovia Santarém-Curuá-Una (PA-370), km 37, no município de Santarém-PA, Brasil (“latitude 3° S 07’ 36,2528517843”, longitude 54° W 99’ 59,896691144”). A espécie foi identificada pelo botânico Dr. Antônio Elielson Sousa da Rocha, da Universidade Federal do Pará (UFPA), e uma exsicata foi depositada no herbário da mesma universidade com registro MG 207174.

Figura 5 - Fazenda experimental da Ufopa



Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 6 - Plantio da *Cyperus articulatus* L.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

5.2 Pré-tratamento dos rizomas da *C. articulatus* L.

Após a coleta do material botânico, foi realizada a lavagem dos rizomas de *C. articulatus* L, com água corrente, conforme ilustrado nas (figura 7,8,9), seguida da remoção de partes que compõem o rizoma e que não contém óleo essencial como, por exemplo, pequenas raízes e resíduos do cultivo e terra.

Figura 7- Lavagem da *C. articulatus* L.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 8- Remoção de pequenas raízes e de resíduos



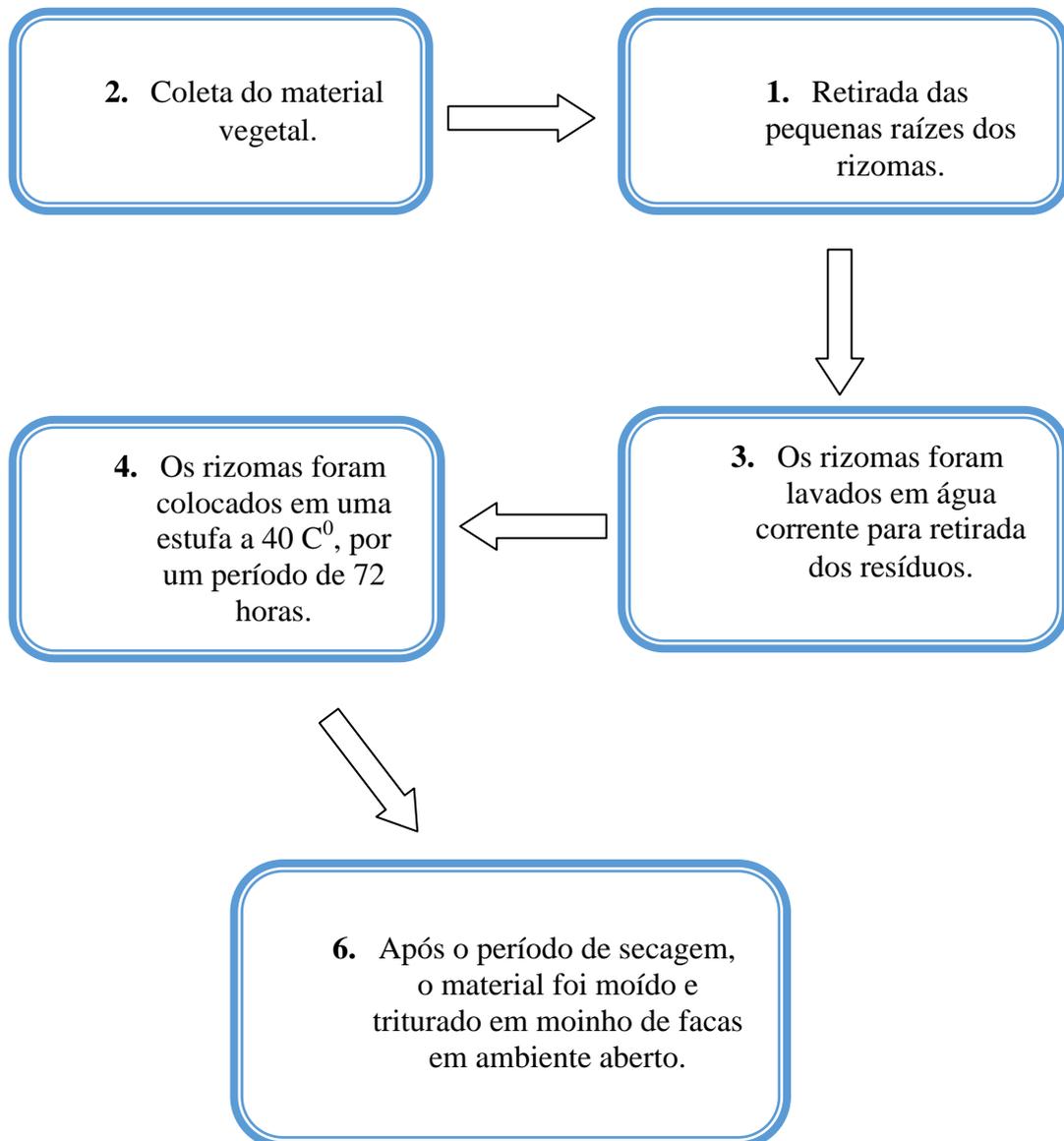
Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 9 - *C. articulatus* L., limpa, pronta para levar a estufa



Fonte: Jander Lopes, 2022.

5.3 Fluxograma das etapas do processo lavagem, secagem e trituração do rizoma da *C. articulatus* L.



5.4 Extração e cálculo do rendimento do óleo essencial da *C. articulatus* L.

Para a extração do óleo essencial da *C. articulatus* L., (OECA) o material vegetal triturado foi submetido à hidrodestilação em aparelho tipo clevenger, com duração de 6 h. (figura 12). Após a extração, foi realizada a leitura do volume do óleo essencial diretamente na escala volumétrica do tubo separador do aparelho de Clevenger, posteriormente foi calculado o rendimento do óleo essencial, conforme metodologia descrita por Santos et al., (2004), a partir da biomassa livre de umidade, com referência entre volume de óleo obtido e biomassa vegetal. Posteriormente, o óleo resultante foi acondicionado em frasco de vidro âmbar, sendo armazenado sob refrigeração até o momento do uso.

$$\% \text{ p/p} = \frac{\text{g do óleo essencial}}{\text{g do material vegetal}} \times 100$$

Figura 12 - Hidrodestilação em aparelho tipo clevenger.



Fonte: Jander Lopes, 2022.

5.5 Análise cromatográfica do óleo essencial da *C. Articulatus* L.

A análise da composição química do OECA foi realizada pelo Professor Doutor Adilson Sartoratto, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Divisão de Química Orgânica e Farmacêutica da UNICAMP. Foi realizada em um cromatógrafo a gás Agilent, modelo HP-6890 equipado com um detector seletivo de massas Agilent, modelo HP-5975 utilizando uma coluna capilar HP-5MS (30m x 0,25mm x 0,25µm) nas seguintes condições: temperatura do injetor = 250°C, coluna = 80°C, taxa de aquecimento de 5°C/min até 280°C (20 min) e detector = 300°C. Foi utilizado hélio como gás de arraste, numa vazão de 1ml/min, e detector seletivo de massas operando a 70 eV, m/z =30 a 500. O OECA foi solubilizado em acetato de etila na concentração de 20 mg/mL e a possível identificação dos compostos majoritários do extrato foi realizado através da comparação com a biblioteca eletrônica do equipamento (NIST-11).

6 ANIMAIS UTILIZADOS NA PESQUISA

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFOPA, sob o protocolo nº 0120190051 (Anexo I), onde atendeu às normas de ética em experimentação animal. Para realização dos experimentos foram utilizados camundongos da linhagem *Swiss*, machos e fêmeas, com idade entre 30 a 45 dias, pesando entre 25 a 40 g. Os animais foram mantidos no biotério na Universidade Estadual do Pará, localizado na Avenida Plácido de Castro, 1399 Aparecida Campus Santarém, mantidos em salas sob condições controladas de temperatura ambientes ($23 \pm 2^\circ \text{C}$), e luz em ciclo claro/escuro de 12 horas, (das 06h 00 às 18h 00), e acomodados em caixas transparentes de polipropileno, forradas com maravalha (figura13), a limpeza das caixas foi realizada 3 vezes. Os animais tiveram água e comida fornecidas a vontade, até antes do início dos experimentos.

No dia anterior aos testes, os animais foram transportados do biotério da Uepa, para o laboratório de comportamento (anexo ao biotério), com controle de temperatura, luminosidade e exaustão de ar, onde permaneceram por 24 horas para adaptação. O manejo e os cuidados com os animais seguiram os princípios éticos da experimentação animal segundo critérios estabelecidos pelo Comitê no Uso Animal da Ufopa.

Figura 13 - Estante com as caixas contendo os animais



Fonte: Jander Lopes, 2022.

morte depois de 30 min, 1h, 2h, 3h e 4h após a administração do OECA, a partir de então, diariamente pelo período de quatorze dias, todos os animais foram pesados antes da administração, no 1º, 7º e no 14º dia.

7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para a realização desta pesquisa, os animais foram distribuídos em cinco grupos contendo 5 animais em cada. Sendo que óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., administrados nos grupos experimentais, foram diluídos com os veículos cloreto de sódio (Na Cl 0,9%) e Tween 80⁰ a 0,312% por via oral (V.O), conforme descritos abaixo.

Grupo I: Controle negativo, os animais receberam somente veículo de diluição das drogas, cloreto de sódio (Na Cl 0,9%) 80⁰ e Tween 80⁰ a 0,312% por via oral (V.O).

Grupo II: Controle positivo, os animais receberam as drogas de referência: o Diazepam (DZP) - 5 mg/kg utilizado no testes de labirinto em cruz elevado e a Imipramina (IM) - 10 mg/kg no teste nado forçado. Todos os medicamentos de referência foram diluídos em cloreto de sódio (Na Cl 0,9%) e administrados por via intraperitoneal (V. I.).

Grupo III: Grupo experimental foram tratados com Óleo essencial da *C. articulatus* L., com a dose de 10 mg/kg.

Grupo IV: Grupo experimental foram tratados com Óleo essencial da *C. articulatus* L., com a dose de 100 mg/kg

Grupo V: Grupo experimental foram tratados com Óleo essencial da *C. articulatus* L., com a dose de 400 mg/kg.

As drogas de referência e óleo essencial da *C. articulatus* L., foram diluídos e preparados 30 minutos antes de cada teste, em seguida, todas foram agitadas por 10 segundos no vortex antes de cada administração dos tratamentos realizados com auxílio por sonda intragástrica (gavagem), exceto as drogas de referência que foram administradas por via intraperitoneal.

Os experimentos foram realizados em uma sala usada especificamente para os testes comportamentais, localizada anexa ao biotério da Universidade Estadual do Pará (Uepa), onde 48 horas antes dos testes os animais foram colocados para se familiarizarem com o ambiente dentro de suas próprias caixas dormitório. No dia seguinte, com no mínimo uma hora de antecedência dos tratamentos ocorreu seção pré-testes, os animais foram identificados, separados por grupo e pesados antes do início de cada bateria de experimento desta pesquisa.

Todos os testes foram filmados com ajuda de uma webcam acoplada a um tripé para que fosse possível a observação. Vale ressaltar que na sala de experimentos durante a aplicação dos testes, não foi permitido entrada de terceiros, para evitar interferência nos comportamentos dos animais.

8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA

8.1 Teste do nado forçado

O teste do nado forçado é o modelo farmacológico “*in vivo*” mais empregado para avaliação da atividade antidepressiva em modelos animais, o qual propõe que seja avaliada a duração de imobilidade de cada animal (rato ou camundongo), quando exposto a situação de luta-fuga, durante o cenário experimental. A ausência de movimento indica estado de baixo humor. Para este teste foram utilizadas especificações do modelo descrito por Porsolt et al., (1977).

Os animais foram colocados individualmente em um recipiente cilíndrico de vidro (béquer de vidro de 2 L, 20 cm de altura, 15 cm de diâmetro), preenchidos com água limpa, em temperatura de 25 °C e a uma profundidade de 14 cm. O comportamento avaliado baseado na resposta de desamparo aprendido, (KOOB; LE MOAL, 2005). Com isso, os animais foram submetidos a um estresse incontrolável representado pela natação em um ambiente confinado.

Os animais inicialmente nadam e tentam encontrar uma saída e não obtendo êxito, assumem uma postura imóvel que ocorre cada vez mais precocemente com a repetição do procedimento. Assim, 24 horas antes do teste foi realizada uma sessão de treino que teve a duração de 15 minutos, funcionando como primeiro contato com o estressor. Em seguida foram retirados para secar, antes de voltar a suas caixas de origem. No dia seguinte os animais foram pré-tratados com as drogas citadas acima, e submetidos a uma sessão de 5 minutos de nado forçado conforme mostra a (Figura 14 e 15), na qual, foram contabilizados seus comportamentos monitorados por uma câmera localizada em cima do cilindro. A leitura desses vídeos foi realizada com o auxílio de um programa distribuído livre e gratuitamente denominado HD Vídeo Recorder. Esta ferramenta auxiliou na leitura dos comportamentos, que foram classificados e analisados o detalhadamente.

Figura 14 - Imobilidade



Fonte: Jander Lopes, 2022.

Figura 15 - Natação



Fonte: Jander Lopes, 2022.

9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA

9.1 Labirinto em cruz elevado

O modelo experimental do labirinto em cruz elevado (LCE) é um dos mais utilizados para investigação de tratamentos com potencial ansiolítico (PELLOW et al., 1985), em roedores e usados amplamente na descoberta de novos agentes ansiolítico, baseado no modelo originalmente descrito para ratos (PELLOW; FILE, 1986), e posteriormente validado para camundongos (LISTER, 1987). Este modelo tem fundamento na aversão desses animais a espaços abertos, na qual ocorre em um aparato com formato de cruz, onde possui quatro braços sendo (dois braços abertos) e (dois fechados). Sendo possível registrar a frequência de entrada nos mesmos, mencionando o tempo gasto em ambos (KIRLIC et al., 2017).

O labirinto em cruz elevado consiste em dois pares de braços dispostos perpendicularmente um ao outro, com 50 cm de comprimento e 10 cm de largura cada um, e outros dois braços opostos dos mesmos tamanhos fechados com paredes laterais de 39 cm de altura. Os braços fechados e abertos são elevados 52 cm do solo, cruzando-se entre si formando uma cruz, nas laterais dos braços abertos possui uma pequena borda elevada de acrílico transparente com 1 cm de altura para que não ocorra a queda dos animais (figura 16).

Trinta minutos após administração dos tratamentos de cada grupo, os animais foram colocados individualmente no centro do labirinto, com a cabeça voltada para um dos braços fechados, sendo-lhe possível explorar livremente o aparelho por 5 minutos, durante os quais, os seus comportamentos foram filmados e contabilizados manualmente o tempo de permanência em cada braço. O aparelho foi limpo com água destilada e seco com papel toalha, após a retirada de cada animal. A análise dos vídeos foi realizada por um único observador, com o auxílio do software HD Vídeo Recorder.

Figura 16 – Labirinto em cruz elevado



Fonte: Neurociencia, 2017.

10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados estatisticamente com o Software, São Diego, CA Prism 5.0® expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m.), quando duas médias pareadas foram comparadas, ou pela análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações seguidas do teste de Tukey. Foi considerado $P < 0,05$ como nível de significância. Os valores de IC_{50} foi calculado usando o programa OriginPro 8.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

11 RESULTADOS

11.1 Rendimento do material vegetal

A tabela 2 mostra o período e data da coleta e a massa do material vegetal seco que foi obtida, o respectivo volume do OECA e o seu rendimento após a extração.

Tabela 2- Dados da extração do óleo essencial da *Cyperus Articulatus* L..

Período da coleta	Hora da coleta	Massa do Vegetal Seco	Gramas do OECA	Rendimento (g/g)
Maio/2022	09h00min	440 g	3,100 g	0,72%

11.2 Análise cromatográfica do óleo essencial de *Cyperus articulatus* L.

A análise da composição química do óleo essencial de *Cyperus articulatus* L, realizada por GC-MS conforme descrito na tabela 3, apresentou dos compostos, sendo que apenas foi possível à identificação. Do total identificado 0,89% são monoterpenos não-oxigenados, 4,22% monoterpenos oxigenados, 23,71% sesquiterpenos não-oxigenados e 40,22% sesquiterpenos oxigenados.

Um percentual de 30,91% dos componentes não foi identificado e nem foram encontradas semelhança na comparação dos dados espectrais e de pesos moleculares com as referências da literatura e de bancos de dados existentes

Tabela 3- Analitos identificados no óleo essencial de *Cyperus articulatus* L. por GC-MS

t(mi)	IR	Identificação	% rel.
5,33	931	Alfa-pineno	0,72
11,93	1136	Trans-pinocarveol	0,43
12,17	1142	Trans-verbenol	0,17
13,80	1183	Para-cimen-8-ol	0,65

Continuação

14,02	1188	Alfa-terpineol	0,29
14,25	1194	Mirtenol	0,72
14,77	1207	Verbenona	1,76
15,17	1216	Trans-carveol	0,20
21,32	1363	Ciclosativeno	0,50
21,71	1372	Alfa-copaeno	2,87
22,37	1388	Beta-elemeno	0,20
22,63	1395	Cipereno	1,37
22,89	1401	M= 202	1,03
24,24	1434	Alfa-guaieno	0,45
25,01	1453	Rotundeno	0,79
25,57	1467	M= 220	0,26
25,76	1472	Gama-muuroleno	1,11
26,15	1482	Beta-selineno	4,00
26,48	1490	Alfa-selineno	0,89
26,65	1494	M= 220	1,34
26,93	1501	Alfa-bulneseno	1,50
27,60	1518	M= 220	0,92
27,74	1522	M= 220	0,28
27,95	1528	M= 220	0,66
28,35	1538	Alfa-calacoreno	1,32
28,69	1547	M= 220	0,52
29,34	1564	M= 220	1,46
29,87	1578	Óxido de cariofileno	2,99
30,06	1583	M= 220	2,31
30,86	1604	M= 220	1,21
31,09	1610	M= 220	1,46
31,23	1614	M= 218	1,43
31,53	1622	M= 218	1,93
31,88	1631	M= 220	1,97
32,04	1636	M= 220	1,55
32,38	1645	M= 220	0,99
32,58	1650	M= 204	3,88
32,78	1655	M= 218	2,42
32,99	1661	M= 220	1,26
33,15	1665	N.i.	1,01
33,55	1676	Mustacona	21,43
34,03	1689	Ciperotundona	3,86
34,34	1698	M= 218	2,86
34,61	1705	Cis-tujopsenal	7,70
35,57	1733	M= 234	1,22
36,07	1747	Ciccolorenona	11,94
Total identificado (%)			99,83

t_R = Tempo de retenção; IR = Índice de retenção; M = Massa molecular; % rel = Porcentagem relativa

12. Avaliação da toxicidade aguda

Durante a pesquisa nenhum dos animais expostos apresentou mortalidade nas primeiras 24 horas após a exposição e durante todo o período do estudo de 14 dias interruptos. Repetiu-se o teste com mais 03 animais, como determina o protocolo, observando-se que a dose tóxica aguda do óleo essencial de *Cyperus articulatus* L. é maior que 2000 mg/kg, classificando-a na categoria 5 segundo o critério do protocolo adotado da OECD-423/2001.

Os animais também não apresentaram alterações nos pelos, pele, olhos e mucosas, sinais de tremores, convulsões, salivação, diarreia, letargia, sono, coma, dor e sofrimento. Também não foram observadas diferenças significativas no peso corporal (Tabela 4 e 5), pois os camundongos permaneceram ativos e saudáveis, assim como não foram registradas mortes, alteração comportamental ou quaisquer sinais visíveis de intoxicação norteados pelo teste.

Tabela 4: Média do peso corporal (gramas \pm desvio padrão) de camundongos *Swiss* expostos oralmente ao veículo controle utilizado para diluição da droga (Tween 80⁰ a 0,312% e salina a 0,9%) e ao óleo de *Cyperus articulatus* L., na dose de 2000 mg/Kg.

1 ^o Teste		
Dia	Controle	OECA 2000mg/Kg
1	24,43 \pm 1,56 n=3	25,36 \pm 1,58 n=3
7	25,70 \pm 1,65 n=3	26,76 \pm 1,91 n=3
14	27,40 \pm 1,81 n=3	28,23 \pm 2,08 n=3

Nota: média do peso corporal (gramas \pm desvio padrão) é correspondente para cada dosagem.

Tabela 5: Teste repetido e confirmado da dose máxima de segurança do OECA, média do peso corporal (gramas \pm Desvio Padrão) de camundongos *Swiss* expostos oralmente ao veículo controle de diluição da droga (Tween 80 a 0,312% e salina a 0,9%) e ao óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., na dose de 2000 mg/Kg.

2 ^o Testes (REPETIÇÃO)		
Dia	Controle	2000mg/Kg
1	28,0 \pm 2,00 n=3	31,40 \pm 2,09 n=3
7	29,1 \pm 1,71 n=3	34,28 \pm 2,51 n=3
14	32,6 \pm 2,08 n=3	35,64 \pm 2,33 n=3

Nota: média do peso corporal (gramas \pm desvio padrão) é correspondente para cada dosagem.

13 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA

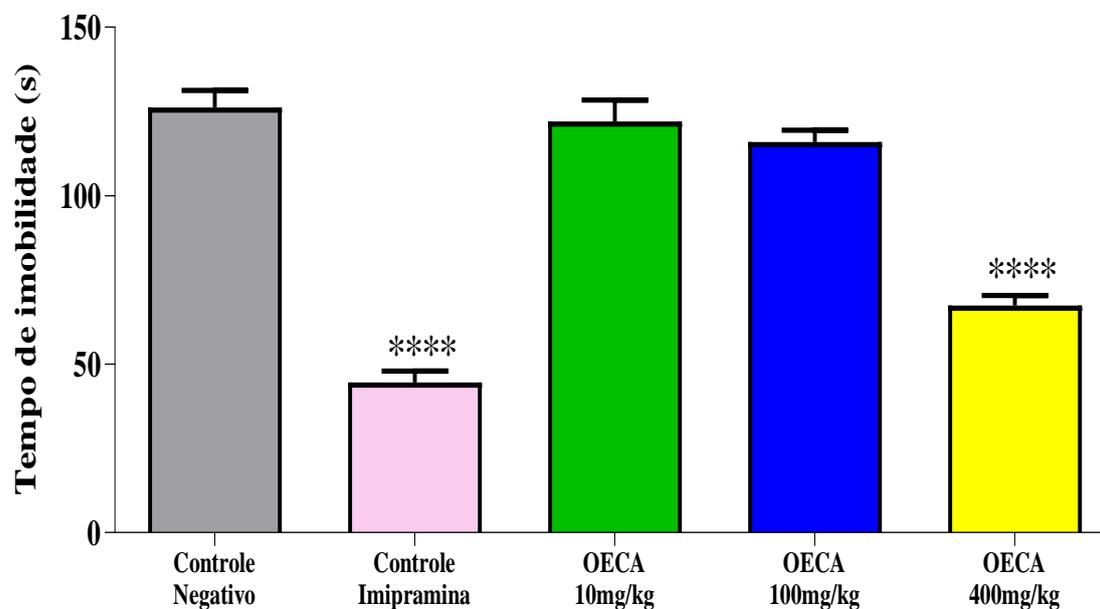
13.1 Teste nado forçado

O resultado do principal parâmetro observado no teste do nado forçado é apresentado na figura 17, no qual se pode notar, que somente o grupo de animais tratado com óleo essencial de *Cyperus articulatus* L. Na dose de 400mg/kg diminuiu o tempo de imobilidade dos animais em 64,60% ($44,6 \pm 3,36$), quando comparado ao grupo controle negativo ($126,0 \pm 3,36$). Por outro lado, os grupos tratados com OECA nas doses 10 e 100 mg/Kg não reduziram significativamente o tempo de imobilidade, diminuindo a locomobilidade em apenas 3,18% ($122,0 \pm 6,40$) e 7,94% ($116,0 \pm 3,45$), respectivamente.

Também foi possível observar que o grupo tratado com a droga-padrão (controle positivo) Imipramina 10 mg/kg i.p., apresentou redução do tempo que o animal permaneceu imóvel em 46,50% ($67,4 \pm 2,98$), quando comparado ao grupo controle negativo, sugerindo a atividade antidepressiva que é a característica do fármaco.

Figura 17: Efeito do Óleo essencial de *Cyperus Articulatus* L. para avaliar o efeito antidepressivo em camundongos no teste nado forçado.

Teste de Nado Forçado



Tempo de imobilidade (s) do animal em segundo. Dados expressos em média ± e.p.m. (n=5).

14 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA

14.1 Labirinto em cruz elevado

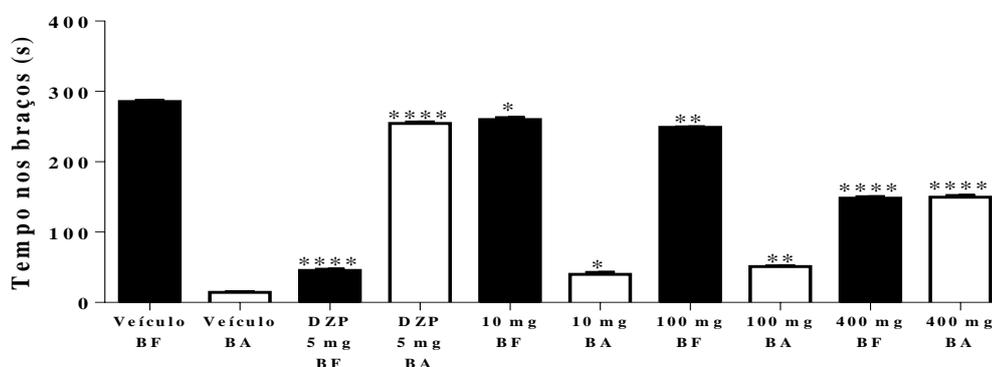
No teste comportamental de labirinto em cruz elevado (LCE), foi avaliado o tempo de permanência do animal nos braços fechados e o tempo de permanência nos braços abertos no decorrer de 5 minutos. Este teste avalia o potencial ansiolítico ou ansiogênico de uma determinada droga em estudo.

O diazepam 5 mg/Kg administrado (i,p), foi o fármaco utilizado como padrão deste método devido seu reconhecido potencial ansiolítico. No grupo tratado com esta droga, os animais reduziram o tempo de permanência nos braços fechados em 84,12% ($45,40 \pm 1,97$) quando comparado ao grupo controle ($285,8 \pm 1,72$), também aumentou de maneira significativamente o tempo de permanência nos braços abertos em 1.69% ($254,6 \pm 1,97$) comparado ao grupo controle negativo ($14,2 \pm 1,16$), comprovando o efeito da droga padrão.

De acordo com os resultados apresentados na (figura 18). No tratamento com as doses de 10 e 100 mg/Kg por via oral do óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., com auxílio da agulha de (Gavagem), diminuiu, no teste em labirinto em cruz elevado (OECA- 10: $40,0 \pm 2,66$; OECA- 100: $51,2 \pm 0,86$), ou seja, não apresentou diferença significativa entre as doses testadas, quando comparada com o grupo controle ($14,2 \pm 1,16$). Já o NEBA, em relação do grupo tratado com a dose de 400 mg/Kg ($151,8 \pm 8,90$), do OECA apresentou resultado significativo, devido o aumento de entradas que os camundongos gastaram no LCE, levando em consideração o tempo demonstrado pelo grupo controle ($14,2 \pm 1,16$).

Figura 18 - Efeito do comportamento ansiolítico ou ansiogênico apresentado pelos animais.

Labirinto em Cruz Elevado (Plus Maze)



CN= controle negativo (Veículo); DZP= Diazepam (5 mg/kg) como controle positivo; Os grupos tratados com OECA nas doses de (10, 100 e 400 mg/kg). Efeito do óleo OECA, v.o, sobre o tempo gasto dos animais nos braços abertos (BA) e fechados (BF), durante o teste Labirinto em Cruz Elevado. Valores expressos em média \pm e.p.m. (n= 5). *p<0,05.

15. DISCUSSÃO

Podemos observar grandes evoluções na medicina moderna até os dias atuais, os produtos naturais originados principalmente de plantas têm auxiliado de forma essencial como uma fonte de inovação para novos agentes terapêuticos (BRANDELLI, 2017). Inúmeros produtos de origem natural foram inseridos na clínica nos últimos anos, pelo enorme potencial psicoterapêutico que eles apresentam, como: *Ginko Biloba*, *Kava-Kava*, *Valeriana officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Lavandula sp.*, *Matricaria recutita* L., *Melissa officinalis* L., *Hypericum perforatum*, entre outros (VASCONCELOS, 2022).

No entanto, quando se busca conseguir substâncias ativas de plantas, um dos indispensáveis aspectos a serem observados consiste na procura de dados através da etnofarmacologia, o qual esse planejamento é visto como uma pré-triagem para uma possível descoberta no seu uso terapêutico, tornando-se mais viável do que escolher ao acaso.

A espécie *Cyperus articulatus* L. é aromática, ou seja, produz óleo essencial, é nativa do continente Americano principalmente no sudeste dos Estados Unidos e América Central. Porém, possuem achados no Caribe, Índias Ocidentais, África, Austrália, Oriente Médio e Ásia, podendo ser encontrados principalmente em locais alagados, úmidos, arenosos e na beira-mar que são locais com alta salinidade. No Brasil seu óleo essencial é amplamente cultivado por comunidades rurais do Pará em rituais religiosos, além disso, apresentam variadas aplicações terapêuticas na medicina popular (SILVA, 2019).

Com isso, através de consultas em bancos de dados a respeito da utilização do óleo essencial da *Cyperus articulatus* L., (pripioça), foram encontrados inúmeros estudos farmacológicos como: analgésico, anti-inflamatório, contraceptivo, antimicrobiano, anticonvulsivante, sedativo, mas não foram achados em pesquisas, estudos referentes à avaliação antidepressiva e ansiolítica in vivo do OECA. Configurando-se uma possível fonte medicinal promissora e interessante, com enorme colaboração futura para a literatura científica (PEREIRA et al., 2019).

Os óleos essenciais são estabelecidos pela ISO (Internacional Standard Organization – Organização Internacional para Padronização). Como compostos orgânicos representados por apenas uma parte obtida de uma planta por via arraste de vapor d'água e também por outros métodos, em geral, misturas complexas, voláteis, são metabólitos secundários das plantas constituídos por terpeno, tem uma aparência oleosa que recebe o nome popular de “óleo”. Podendo ser extraídos a partir de numerosas partes da planta, dentre elas, cascas, folha, raízes, caules, flores e também dos frutos (PECCINI, et al., 2022).

O óleo essencial extraído do rizoma da *Cyperus articulatus* L., foi obtido através do método de hidrodestilação por arraste a vapor. Sendo que seu rendimento resultou em um percentual de 0,7 % (tabela 2). Com isso, o resultado apresentado nessa pesquisa, corrobora com os estudos de Zoghbi et al. (2006), sendo demonstrado em sua pesquisa o rendimento dos rizomas entre 0,9 e 1,6% enquanto que os talos apresentaram valores inferiores a 0,05%.

ANDRADE et al., (2018), relata em seus estudos que os metabólitos secundários agem em diversos alvos moleculares com o papel de desempenhar suas respectivas atividades, como mediadores, enzimas e fatores de transcrição, em conjunto com os metabólitos primários, integram o metabolismo vegetal, durante o tempo em que o metabolismo primário está ligado às funções básicas das plantas, como respiração e reprodução, o metabolismo secundário é encarregado pela produção de compostos que ajudam na adaptação às condições ambientais, respondendo a estresses bióticos e abióticos, com potencial para atividade farmacológica.

A tabela 3 mostra análise da composição química do OECA, onde foi identificado um total 26 compostos, tendo como constituintes majoritários sesquiterpenos, cetonas sesquiterpênicas, monoterpênicos e a mustacona que também é que é considerado como marcador biológico da priprioica. Esses resultados, mostraram-se da pesquisa são semelhantes aos apresentados na literatura para óleo essencial da *Cyperus articulatus* por Zoghbi et al., 2006 e Moura et al., (2009).

Levando em conta o total (69,04%) dos compostos que foram identificados a partir da caracterização química do OECA foi possível observar as principais substâncias majoritárias representativas dessa amostra, o qual os sete apresentaram percentuais de concentração maiores que 2,5 %, sendo a mustacona (21,43%), ciclocoloronona (11,94%), cis-tujopsenal (7,70%), beta-selineno (4,00 %), ciperotundona (3,8 %), óxido de cariofileno (2,99%) e alfa-copaeno (2,87%). além de dois compostos não identificados com concentrações de 2,86% e 3,88% respectivamente.

Todos esses achados representam constituintes importantes expressos no OECA dos rizomas coletados no Brasil, uma composição química parecida foi encontrada as mesmas classes de substâncias em estudos anteriores de Zoghbi et al., 2006; Bersan et al., 2014; Silva et al., 2019), apesar de não apresentarem necessariamente os idênticos percentuais descritos. Diante disso, a composição química do OECA corrobora com os dados já vistos na literatura.

Porém, óleo essencial extraídos de plantas da mesma família Cyperaceae em alguns países Africanos (Nigéria e Camarões), exibem inúmeros constituintes majoritários diferentes,

ainda que no grupo de sesquiterpenos e monoterpenos, tipo trans-pinocarveol, beta-pineno, verbeol, gama-patchuleno, cariofileno, também cadinol e cedrol (HASSANEIN et al., 2014; METUGE et al., 2014b; KAVAZ et al., 2019). Essa diferença mostra a versatilidade na composição química dos óleos essenciais de uma mesma espécie, a variação pode ser consequência de diversos fatores, como o da sua localização geográfica, tipo ou PH do solo, as fases do vegetal, sazonalidade, luminosidade em que o vegetal se localiza, quantidade de água recebida, temperatura, além de outras condições ambientais que são capazes de modificar a composição química dos óleos essenciais (LOZIENE; VENSKUTONIS, 2005; SILVA et al., 2019).

Dentre as substâncias identificadas, inúmeros estudos constataram as propriedades farmacológicas dos sesquiterpenos. Rukunga et al., (2008), mencionou atividades antiplasmodiais dos compostos sesquiterpênicos obtido através de extrato clorofórmico dos rizomas de *Cyperus articulatus*, sendo a (corimbolona e mustakona), onde descreveu que mustakona é 10 vezes mais ativo contra a cepas sensíveis do *Plasmodium falciparum* em relação a corimbolona. Azzaz e colaboradores (2014), demonstraram em seus estudos que os compostos sesquiterpenos e o monoterpenos presentes no óleo essencial da *Cyperus articulatus* apresentam importância significativa para atividade antimicrobiana, além de expressarem grande ação antifúngica, que foi presenciada contra *candida albicans*.

Turkez et al., (2014) citou em seu trabalho a eficácia citotóxica do α -copaeno sobre células N2a-NB – neuroblastoma (tipo de câncer) por meio de aumento do status oxidativo total, depois do tratamento com grandes concentrações deste sesquiterpeno.

Porém, os compostos alfa-pineno e beta-pineno (monoterpenos), alfa terpineol (álcool monoterpeno), alfa-copaeno (sesquiterpeno), Além do óxido de cariofileno (sesquiterpeno), estão presentes nos compostos dos óleos essenciais *Hypericum perforatum* (Erva-de-São João) indicado no tratamento dos estados depressivos leves a moderados (NUNES, 2018). *Passiflora incarnata* L. (Flor da paixão) utilizada para tratamento de insônia e distúrbios da ansiedade (DA SILVA et al., 2021). *Melissa Officinalis* L. (Erva-cidreira) usado em sintomas de ansiedade leve, *Lavandula angustifolia* (lavanda) é usado devido sua atividade ansiolítica (PEREIRA et al., 2021). Sendo importante ressaltar, que esses compostos químicos citados acima também estão presentes em frações mínimas na composição OECA nos achados do nosso estudo, isto é, esse constituinte seja em pequena ou em grande proporção, apresentam importância significativa para as atividades apresentadas. Todavia, é de suma importância ressaltar que em razão à complexidade da composição química de um óleo essencial, fica

difícil correlacionar à atividade farmacêutica com as substâncias presentes. Normalmente, a ação permitida a um composto isolado pode não ser exata, em virtude a possíveis interações que são capazes de ocorrer entre os compostos do óleo essencial por se tratarem de misturas complexas, o ideal seria a identificação e a testagem separadamente, com o propósito de esclarecer a ação destes compostos (ABRANCHES, 2015).

Para definir a toxicidade do óleo essência da *Cyperus articulatus* L. na pesquisa, foi realizado o teste de toxicidade aguda oral, pois estes são realizados antes de iniciar os ensaios pré-clínicos, para assegura uma avaliação prévia das características tóxicas de uma substância (PUCCI, 2009). Além disso, nos possibilita analisar a ideia errada de que produtos provenientes das plantas medicinais são isentos de efeitos adversos ou até mesmo tóxicos (UKWUANI et al. 2012).

Neste estudo, os resultados foram considerados positivos, pois o ensaio de toxicidade aguda do OECA na dose de 2000 mg/Kg, não causou mortalidade nos camundongos *swiss*, após a administração e também no período todo do estudo, que foram durante 14 dias e depois foram rebetidos, Com isso, os resultados obtidos deixam claro que não houve toxicidade, devido apresentar um valor maior que 2000 mg/Kg, classificando-a na categoria 5 do globally Harmonized Classification System (GHS), sendo apontada de baixa toxicidade, de acordo com o protocolo preconizado pela OECD 423 (OECD, 2001).

Nosso resultado foi semelhante ao de Silva et al., (2019), o qual relatou em seu estudo, que não foram observadas alterações persistentes comportamentais, modificação no peso e morte dos animais, após tratamento realizado com óleo essencial de *Cyperus articulatus* administrado nos camundongos por via oral, através de gavagem, nas doses de 5, 50, 300 e 2000 mg/Kg. No entanto, nosso resultado corrobora com os achados apresentados do ensaio de toxicidade aguda relatado por esses autores, referindo-se aos gêneros *Cyperus*. Em outro estudo parecido realizado por Pereira et al., (2019), testaram a dose máxima indicada da administração por via oral do óleo essencial de *cyperus articulatus* (2000 mg/Kg), e ao fim, foi considerada como na categoria 5, em função de não ter ocasionado a morte nos animais testados.

Os resultados mostraram que a administração da dose OECA na concentração de 2000 mg/kg, não alterou significativamente o peso corporal (tabela 4 e 5), sendo satisfatório. Classificando-a assim na categoria 5 da GHS, para ser utilizado de forma segura, servindo como suporte para realização do teste toxicidade aguda *in vivo*, como sugerido por Metuge et al., (2014).

O teste de nado forçado é um método que avalia o efeito antidepressivo de uma determinada droga em estudo através da conferência do tempo em que o animal apresentou-se imóvel quando colocado em um cilindro de água na qual não haja a chance de escape. Sendo assim, quanto menor o tempo de imobilidade, maior é o efeito antidepressivo (CRYAN; HOLMES, 2005). E o tempo imóvel é de fato o mais importante e imprescindível método para se avaliar no teste nado forçado, sendo empregue como indicativo de desespero comportamental (GUTIÉRREZ-GARCÍA; CONTRERAS, 2009).

De acordo com a figura 17, observou-se que o óleo essencial de *cyperus articulatus* L., nos mostra que nas dosagens de 10 e 100 mg/Kg, apresentou aumento na imobilidade dos animais no teste nado forçado, já o na dose de 400 mg/Kg se observou redução no tempo de imobilidade, configurando-se um indicativo de atividade que é compatível com a diminuição do desespero comportamental, referência experimental que está relacionada a atividade antidepressiva, que foi capaz de reduzir a imobilidade desses animais em 64,60 %, respectivamente. A droga padrão (Imipramina 10 mg/kg) utilizada no controle positivo também apresentou uma redução significativa em 46.50% de imobilidade no TNF.

Resultado parecido foi encontrado no estudo de Hao et al. (2017), ao administrarem por 14 dias consecutivos o extrato da espécie *cyperus rotundus* L., nas doses de 200, 400 e 800 mg/Kg, por via oral em ratos, com a intenção de verificar sua atividade antidepressiva. Ao final, verificou-se que o uso do extrato CRL nas doses de 400 e 800 mg/Kg gerou a diminuição significativamente da imobilidade desses animais nos testes suspensão em cauda e nado forçado em 65,5%. Desta maneira, Lin et al., (2015) administrou em camundongos o extrato etanólico e suas frações de *Cyperus rotundus* de coluna repetida para fração n-BuOH, onde rendeu três novos glicosídeos fenólicos, rotunduside D (1), rotunduside E (2), rotunduside f (3) e todos os compostos isolados foram avaliados, mostraram significativamente atividade antidepressiva na dosagem de 50 mg/Kg.

No trabalho realizado por Zhou et al., (2016) foram avaliados o efeito do extrato e suas frações de *cyperus rotundus* com apoio nos resultados de triagem bioativa, dois atuais glicosídeos iridóides, intitulados rotunduside G (1) e rotunduside H (2) que foram isolados do CRL, em conjunto com quatro já tidos, negundoside (3), nishindaside (4), isooleuropein (5) e também neonuezhenida (6), nas atividades antidepressivas no teste nado forçado e suspensão em cauda em camundongos, apresentaram redução significativa na atividade antidepressiva. Desta maneira, pode-se justificar que tanto o óleo essencial quanto o extrato da espécie *cyperus*, seja utilizado o todo, quanto à forma isolada produziram efeito antidepressivo

significativo em doses maiores e também em menores em determinado período em que foi avaliado, com isso, evidência as propriedades antidepressivas da espécie *Cyperus articulatus* L.

Os testes animais representam um importante instrumento na aprendizagem fisiopatológicas da ansiedade, são utilizados em pesquisa básica e na evolução novos tratamentos. Com auxílio destes testes é possível analisar o comportamento do animal, contrapartida, retrata elementos ou características emocionais determináveis vistas na ansiedade humana (SARTORI et al., 2011).

Atualmente, o teste labirinto em cruz elevado é bastante empregado com intuito de testar agentes farmacológicos para auxiliar em estudos no tratamento dos transtornos de ansiedade, possibilitando assim, escolher drogas ansiolíticas e ansiogênicas, além de proporcionar estudar seus mecanismos de ação (HALLER; ALICKLI, 2012). Sua aplicabilidade vem sendo utilizada para sua utilização tem se estendido também para a compreensão das bases biológicas associadas à aprendizagem e memória, hormônios, dor e outros subtipos de transtorno de ansiedade e também ao estudo da adicção e abstinência de drogas (CAROBREZ; BERTOGLIO, 2005).

No teste labirinto em cruz elevado, o melhor parâmetro para se avaliar a ansiedade é o tempo gasto nos braços abertos (%TBA) e o tempo gasto nos braços fechados (%TBF) a qual, os resultados são expressos em porcentagem (RODGERS et al., 1997; ZARRINDAST et al., 2011).

Na verdade, os animais evitam explorar os braços abertos do labirinto devido ao medo pela ausência da proteção vertical e altura que lhe apresenta naquele momento, diminuindo assim a exploração dos (braços abertos). Já em questão ao braço fechado a tendência é que durante o teste o animal permaneça mais tempo nos (braços fechados) devido à preferência área com baixa iluminação, com poucas chances de encontrar um predador, além de o local apresentar maior proteção por possuir paredes, apresentando-lhe baixa ameaça (PELLOW et al., 1985; WALF; FRYE, 2007; CALHOON; TYE, 2015).

De acordo com Odeon e colaboradores (2019), conceitua que quanto maior o tempo de permanência nos braços abertos no LCE demonstra um indicativo de baixos níveis de ansiedade nos animais (ODEON; ACOSTA, 2019).

Com relação ao experimento labirinto em cruz elevado (Figura 18), em nosso estudo, foi possível observar que os animais tratados com o diazepam 5 mg/Kg que é um ansiolítico

clássico usado na clínica, aumentaram significativamente o tempo de permanência nos braços abertos em 1.69% ($254,6 \pm 1,97$) quando equiparado ao grupo controle negativo ($14,2 \pm 1,16$), em outras palavras, reduziu o comportamento do tipo ansioso nos grupos experimentais em que foi utilizada, indicando seu efeito ansiolítico (SILVA et al., 2019). Foi também observado, através dos resultados obtidos nos grupos tratados com OECA com dosagens de (10 e 100 mg/Kg) os animais reduziram o tempo de permanência nos braços abertos em relação a droga controle negativo, não demonstrando seu efeito tipo ansiolítico nessas concentrações citadas, no mesmo teste, verificou-se que a dose de 400 mg/kg ($151,8 \pm 8,90$) do OECA aumentou significativamente o tempo em que os camundongos permaneceram nos braços aberto quando igualado ao veículo controle negativo ($14,2 \pm 1,16$), evidenciando o seu efeito na avaliação comportamental na atividade ansiolítica-símile, pois, apresentou maior permanência deste grupo no compartimento do braço aberto.

Em um estudo realizado por Dwita et al (2018), mostrou que a fração etanol 70% do rizoma de *Cyperus rotundus* (356,7 mg/kg) apresentou melhor atividade ansiolítica significativa comparável ao diazepam ($p > 0,05$). López-Ríos, L. et al (2019), sucedeu uma série de estudo com objetivo de caracterizar a atividade do sistema nervoso central do extrato do rizomas tuberosos de *Cyperus esculentus* L.. Os autores realizaram uma série de testes neurofisiológicos in vitro, in vivo, além de um estudo clínico piloto, resultados preliminares apresentados sugeriram que o extrato é capaz de possuir potencial ansiolítico, pois apresentou resultados estatisticamente significativos. Todos os indicativos encontrados em nossos estudos e nas literaturas corroboraram-se a estudos farmacológicos pré-clínicos já realizados in vivo. Desta forma, ensaios clínicos são indispensáveis para assegurar o uso seguro e válido do OECA para ato ou efeito no tratamento para ansiedade.

16. CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado, o óleo essencial *Cyperus articulatus* L., aqui obtido por hidrodestilação, através da análise cromatográfica por CG-EM, expressou majoritariamente a Mustacona (21,43%), estando de acordo com o apresentado na literatura.

O óleo essencial *Cyperus articulatus* L., na dose máxima de 2.000 mg/kg, por via oral não ocasionou toxicidade aguda. Permitindo classificar na categoria 5 segundo a tabela GHS – Globally Harmonised Classification System – OECD, 2001. A realização do teste de toxicidade ajudar para o avanço de trabalhos futuros que necessitem utilizar OECA.

Portanto, o presente estudo demonstrou que o óleo essencial de *Cyperus articulatus* L., na dose de 400 mg/kg, apresentou efeito anti-imobilidade no Teste do Nado Forçado, o que pode ser indicativo de atividade antidepressiva.

Na mesma dose, o óleo *Cyperus articulatus* L., aumentou significativamente o tempo de permanência nos braços abertos no LCE, de acordo com o esperado para drogas com atividade ansiolítica.

Desse modo os testes realizados em roedores nos mostrou uma possível ação antidepressiva e ansiolítica, que pode indicar a necessidade de mais estudos para se conceber como uma alternativa de aplicação para o tratamento tanto da depressão quanto da ansiedade em humanos.

REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, Monise Viana. **Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição**. AS Sistemas, 2015.
- ABUBAKAR, M. S.; ABDURAHMAN, E. M.; HARUNA, A. K. The repellent and antifeedant properties of *Cyperus articulatus* against *Tribolium castaneum* Hbst. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 14, n. 4, p. 281-283, 2000.
- ALVES, Marccus et al. Diversity of cyperaceae in Brazil. **Rodriguésia**, v. 60, p. 771-782, 2009.
- ALVES, Bárbara; LIMA, Rafaela Karin. Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade. **Monografia de TCC–Química–Bacharelado–UFSJ–2018**, 2018.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.
- ANDRADE, Carine Raisa Barbosa de et al. **Caracterização química das folhas e avaliação in silico dos metabólitos isolados de *Zanthoxylum caribaeum* Lam (Rutaceae)**. 2018.
- ANTUNES, Sandrine Martins; MÓNICO, Lisete Santos Mendes. Depressão, Ansiedade e Stress em doentes deprimidos: Estudo com a EADS-21. **International Journal of Developmental and Educational Psychology**, v. 2, n. 1, p. 419-428, 2015.
- ASSUMPCÃO, Gláucia Lopes Silva; OLIVEIRA, Luciele Aparecida; DE SOUZA, Mayra Fernanda Silva. Depressão e suicídio: uma correlação. **Pretextos-Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, v. 3, n. 5, p. 312-333, 2018.
- AZZAZ, Nabil AE; EL-KHATEEB, Ayman Y.; FARAG, Ayman A. CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE ESSENTIAL OIL OF *CYPERUS ARTICULATUS*. **International Journal of Academic Research**, v. 6, n. 5, 2014.
- BADKE, Marcio Rossato et al. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, p. 363-370, 2012.
- BARBOSA, Diomara Resende; LENARDON, L.; PARTATA, Anette Kelsei. Kava-kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. **Rev. Cien. ITPAC**, v. 6, n. 3, p. 1-19, 2013.
- BEHNKE, K; JENSEN, G.S; GRAUBAUM, H.J; GRUENWALD, J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. **Advances In Therapy**, v.19, n.1, p.43-52, 2002.
- BERSAN, S. M. F. et al. Action of essential oils from Brazilian native and exotic medicinal species on oral biofilms. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 451, 2014.

BOING, Antonio Fernando et al. Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 617-623, 2012.

BOULOS, Loutfy. Our present knowledge on the Flora and vegetation of Libya bibliography. **Webbia**, v. 26, n. 2, p. 365-400, 1972.

BRAGA, João Euclides Fernandes et al. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. **Rev. bras. ciênc. saúde**, p. 93-100, 2010.

BRANDELLI, Clara Lia Costa. Plantas medicinais: Histórico e conceitos. **Farmacobotânica: aspectos teóricos e aplicações. Porto Alegre: Artmed**, 2017.

BRASIL. **RENISUS –Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. Brasília: Ministério da Saúde 2009.

BRASIL. Relatório Final da III Conferência Nacional de Saúde Mental. Brasília, 11 a 15 dezembro de 2002. Brasília: **Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde**, p. 213, 2002. Disponível em: . Acesso em: 22 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 336, de 19 de fevereiro de 2002. **Define e estabelece diretrizes para o funcionamento dos Centros de Atenção Psicossocial. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002a**. Disponível em: < [http:// www.saude .gov.br](http://www.saude.gov.br) >. Acesso em: 05 jan. 2019.

BROEKKAMP, Chris L. et al. Major tranquillizers can be distinguished from minor tranquillizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. **European journal of pharmacology**, v. 126, n. 3, p. 223-229, 1986.

BULLER, Raimund; LEGRAND, Valérie. Novel treatments for anxiety and depression: hurdles in bringing them to the market. **Drug discovery today**, v. 6, n. 23, p. 1220-1230, 2001.

BUM, E. Ngo et al. Anticonvulsant properties of the methanolic extract of *Cyperus articulatus* (Cyperaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, n. 2, p. 145-150, 2001.

CALHOON, Gwendolyn G.; TYE, Kay M. Resolving the neural circuits of anxiety. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1394-1404, 2015.

CAMARGO, M. T. L. A. As plantas medicinais e o sagrado, considerando seu papel na eficácia das terapias mágico-religiosas. **Revista do Núcleo de Estudos de Religião e Sociedade (NURES)**. ISSN 1981-156X, n. 26, 2014.

CAMARGO, Raquel de Moura; CLECIANE DE OLIVEIRA, Sousa; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de. Prevalência de casos de depressão em acadêmicos de enfermagem em uma instituição de ensino de Brasília. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 392-397, 2014.

CARDOSO, Luciana Roberta Donola. Psicoterapias comportamentais no tratamento da depressão. **Psicologia argumento**, v. 29, n. 67, 2017.

CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1193-1205, 2005.

CASTELLANI, D. C. et al. Technical coefficients of priproca production (*Cyperus articulatus* L.) in organic system at the region of Belém (PA). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, p. 606-611, 2011.

Castillo, A. R. G. L., Recondo, R., Asbahr, F. R. & Manfro, G. G. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. vol. 22 (2, supl), pp 20-23. (2000).

CHEN, S. W. et al. The effects of angelica essential oil in three murine tests of anxiety. **20 Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 79, n. 2, p. 377–382, 2004.

CONCEIÇÃO, G. M. et al. Plantas do cerrado: comercialização, uso e indicação terapêutica fornecida pelos raizeiros e vendedores, Teresina, Piauí. **Scientia Plena**, v. 7, n. 12, 2012.

CONTI, Raphael; GUIMARÃES, Denise O.; PUPO, Mônica T. Aprendendo com as interações da natureza: microrganismos simbiotes como fontes de produtos naturais bioativos. **Ciência e Cultura**, v. 64, n. 3, p. 43-47, 2012.

COUTINHO, Maria da Penha de Lima et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. **Psico-usf**, v. 8, p. 183-192, 2003.

CRYAN, John F.; HOLMES, Andrew. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature reviews Drug discovery**, v. 4, n. 9, p. 775-790, 2005.

DA SILVA LANTYER, Angélica et al. Ansiedade e qualidade de vida entre estudantes universitários ingressantes: avaliação e intervenção. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 18, n. 2, p. 4-19, 2016.

DA SILVA, Manuela Conceição et al. Utilização da *Piper Methysticum* (L.) e *Passiflora Incarnata* (L.) no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 4, p. 959-973, 2021.

DE LIMA, Fernando Freitas et al. Estudo do efeito central do óleo da polpa de *Attalea phalerata* mart. Ex spreng. em modelos animais de ansiedade e depressão. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 16, n. E, 2019.

DEL PORTO, José Alberto. Conceito e diagnóstico. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 06-11, 1999.

DEMYTTENAERE, Koen et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Journal of the American medical association**, v. 291, n. 21, p. 2581-2590, 2004.

DESMARCHELIER, C. et al. Studies on the cytotoxicity, antimicrobial and DNA-binding activities of plants used by the Ese'ejas. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 50, n. 2, p. 91-96, 1996.

DIAS, Fernanda de Souza. **"Efeito ansiolítico do composto piperazínico LQFM-030 em camundongos."**(2019).

DWITA, Lusi Putri et al. Neuropharmacological Activity of Nut Grass (*Cyperus Rotundus* L.) Rhizome Fraction. **Pharmaciana**, v. 8, n. 2, p. 224, 2018.

DUARTE, Marta Cristina Teixeira. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, v. 7, n. 1, p. 1-16, 2006.

ENNACEUR, A. J. P., & BEHAVIOR. Tests of unconditioned anxiety- pitfalls and disappointments. **Physiology & behavior**, v. 135, p. 55-71, 2014.

ESPERIDIÃO-ANTONIO, Vanderson et al. Neurobiologia das emoções. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, p. 55-65, 2008.

FEIJÓ, A. M. et al. Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 14, p. 50-56, 2012.

FEITOSA, Itavielly Layany Franca et al. **Avaliação in vitro da atividade biológica de *Zornia reticulata* Sm.(FABACEAE).** 2015.

FUREGATO, Antonia Regina Ferreira et al. Depressão relacionada à auto-estima, à percepção da sua saúde e interesse por saúde mental entre estudantes de enfermagem. **Resumos**, 2006.

FUGERATO, Antonia; SANTOS, Jair; SILVA, Edilaine. Depressão entre estudantes de enfermagem relacionada à autoestima, à percepção da sua saúde e interesse por saúde mental. **Rev Latino-am Enfermagem**, 2008.

FERNANDES, Eduarda das Graças Rodrigues. **Síntese e elucidação estrutural de xantonas, xantonolignóides e determinação da actividade biológica.** 1996.

FILE, Sandra E. Recent developments in anxiety, stress, and depression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 54, n. 1, p. 3-12, 1996.

FORTES, J. F. Micênico ku-pa-ro = **PYC/CYP y los determinativos O**, KU, PA y QA. Faventia, v. 22, p. 7-12, 2000.

FRANCO, Suélen Matozo; DA COSTA, Flávia Zimmerle Nóbrega; DE SOUZA LEÃO, André Luiz Maranhão. Depressão: mal do século ou demanda do século?. **Farol-Revista de Estudos Organizacionais e Sociedade**, v. 3, n. 6, p. 325-373, 2016.

FUSCO, Suzimar de Fátima Benato. **Efetividade da terapia floral na ansiedade de adultos com sobrepeso ou obesidade: ensaio clínico randomizado e controlado.** 2018.

GARGANO, André Costa. **Estudo da atividade ansiolítica e sedativa do óleo essencial das cascas de frutos de espécies do gênero Citrus.** 2007.

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. **GOODMAN & GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica.** 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. 2005.

GUTIÉRREZ-GARCÍA, Ana G.; CONTRERAS, Carlos M. Stressors can affect immobility time and response to imipramine in the rat forced swim test. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 91, n. 4, p. 542-548, 2009.

HALLER, Jozsef; ALICKI, Mano. Current animal models of anxiety, anxiety disorders, and anxiolytic drugs. **Current opinion in psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 59-64, 2012.

HANDLEY, Sheila L.; MITHANI, Siddika. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 327, p. 1-5, 1984.

HAO, Gui-feng et al. Determination of antidepressant activity of *Cyperus rotundus* L extract in rats. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 4, p. 867-871, 2017.

HASSANEIN, Heba D. et al. Chemical diversity of essential oils from *Cyperus articulatus*, *Cyperus esculentus* and *Cyperus papyrus*. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 17, n. 2, p. 251-264, 2014.

HEZEL, Dianne M.; MCNALLY, Richard J. Theory of mind impairments in social anxiety disorder. **Behavior therapy**, v. 45, n. 4, p. 530-540, 2014.

HUSSEIN, R. A. & EL-ANSSARY, A. A. Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. **Herbal Medicine**, p. 11-30, 2018.

LÓPEZ-RÍOS, L. et al. **Neurophysiological effects of a special extract of *Cyperus esculentus* L.(Cyperol)**, 2019.

KAVAZ, Doğa; IDRIS, Maryam; ONYEBUCHI, Confidence. Physicochemical characterization, antioxidative, anticancer cells proliferation and food pathogens antibacterial activity of chitosan nanoparticles loaded with *Cyperus articulatus* rhizome essential oils. **International journal of biological macromolecules**, v. 123, p. 837-845, 2019.

KIRLIC, Namik; YOUNG, Jared; AUPPERLE, Robin L. Animal to human translational paradigms relevant for approach avoidance conflict decision making. **Behaviour research and therapy**, v. 96, p. 14-29, 2017.

KLIETHERMES, C. L. **Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure. Neuroscience & biobehavioral reviews**, v.28, p.837-850, 2005.

KOOB, G. F., & Le Moal, M. (2005). **Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. Nature neuroscience**, 8(11), 1442.

LEÃO, A. M. et al. Prevalência e Fatores Associados à Depressão e Ansiedade entre Estudantes Universitários da Área da Saúde de um Grande Centro Urbano do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 42, n. 4, p. 55-65, 2018.

LIMA, Valéria Martins de. **Avaliação da atividade antidepressiva e ansiolítica do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L.** 2010.

LIMA, Carla Láne Silva et al. Bases fisiológicas e medicamentosas do transtorno da ansiedade. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e808997780-e808997780, 2020.

LIN, San-qing et al. Phenolic glycosides from the rhizomes of *Cyperus rotundus* and their antidepressant activity. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 685-691, 2015.

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

LOPES, Mayke Willian; Tiyo, Rogerio; ARANTES, Vinicius Pereira. Utilização de *passiflora incarnata* no tratamento da ansiedade. **Revista Uningá Review**, v. 29, n. 2, 2017.

LORENZI, Harri; MATOS, FJ de A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª edição. **Nova Odessa: Instituto Plantarum**, p. 544, 2008.

LOZIENE, K.; VENSKUTONIS, P. R. Influence of environmental and genetic factors on the stability of essential oil composition of *Thymus pulegioides*. **Biochemical systematics and ecology**, 2005.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; SOARES, Jair C. Treatment-resistant mood disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, p. S48-S54, 2007.

MCARDLE, W.D.; Katch, F.I.; Katch, V.L. Fisiologia do Exercício: Energia, **Nutrição e Desempenho Humano**. 5a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MELO, Cinthia Rodrigues et al. O uso de plantas medicinais para doenças parasitárias. **Acta Brasiliensis**, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2017.

MELO, Plúvia Cristalina de Góis et al. **A percepção de acadêmicos dos cursos de medicina e odontologia sobre o uso de psicofármacos**. 2019.

METUGE, Jonathan Alunge et al. Anti-Onchocerca activity and phytochemical analysis of an essential oil from *Cyperus articulatus* L. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2014.

MONGELLI, E. et al. Antimicrobial activity and interaction with DNA of medicinal plants from the Peruvian Amazon region. **Revista Argentina de microbiologia**, v. 27, n. 4, p. 199-203, 1995.

MOURA, Lucinewton S. et al. Phase equilibrium measurements for CO₂+ propioca extract at high pressures. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 48, n. 2, p. 126-130, 2009.

MULULO, Sara Costa Cabral et al. Eficácia do tratamento cognitivo e/ou comportamental para o transtorno de ansiedade social. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 31, p. 177-186, 2009.

NASCIMENTO, Orlando; MALDONADO, José. **Commercial performance of the vegetables pharmaceutical inputs in Brazil.** 2016.

NEGBI, M. A sweetmeat plant, **a perfume plant and their weedy relatives: a chapter in the history of *Cyperus esculentus* L. and *C. rotundus* L.** *Econ. Botany*, v. 46, p. 64-71, 1992.

NÓBREGA, Reinaldo De Almeida; MOTTA, Simone Cristina; LEITE, José Roberto. Óleos essenciais com propriedades anticonvulsivantes. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas medicinales y Aromáticas**, v. 2, n. 1, p. 3-6, 2003.

NOGUEIRA, T.C.M.L. II Curso de validação de plantas medicinais com atividade no sistema nervosa central. Programa Iberoamericano de Ciência e Tecnologia para o **Desenvolvimento/Rede Iberoamericana de Validação de Plantas Mediciniais, Florianópolis**, 1997.

NUNES, Aline. Utilização da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.) no tratamento de depressão. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 3, 2018.

NÚÑEZ, M. B.; MAGUNA, F. P.; OKULIK, N. B.; CASTRO, E. A. QSAR modeling of the MAO inhibitory activity of xanthenes derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 14, p. 5611–5617.

NYASSE, Barthelemy et al. Mandassidione and other sesquiterpenic ketones from *Cyperus articulatus*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 10, p. 3319-3321, 1988.

ODEON, Maria Mercedes; ACOSTA, Gabriela Beatriz. Repeated maternal separation: Alcohol consumption, anxious behavior and corticosterone were reversed by a non-pharmacological treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 95, p. 109726, 2019.

ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 420**. Acute oral toxicity fixed dose procedure. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, 2001.

PAVANELLI, André Silveira. **Fitoterápicos no controle da depressão e ansiedade.** 2021.

PECCINI, Luan Rezende et al. Produção de fingerprints químicos de extratos, resinas e óleos vegetais para o desenvolvimento de produtos veterinários. **Tópicos especiais em ciência animal xi**, p. 355, 2022.

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

PELLOW, Sharon; FILE, Sandra E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 24, n. 3, p. 525-529, 1986.

PINHO, Miriam Ximenes; CUSTÓDIO, Osvaldir; MAKDISSE, Marcia. Incidência de depressão e fatores associados em idosos residentes na comunidade: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 12, p. 123-140, 2009.

PEREIRA, Andrew Mairom Nogueira et al. **Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do óleo essencial de *Cyperus articulatus* var. *nodosus* L.** 2019. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Oeste do Pará.

POLING, Alan; CLEARY, James; MONAGHAN, Michael. Burying by rats in response to aversive and nonaversive stimuli. **Journal of the experimental analysis of behavior**, v. 35, n. 1, p. 31-44, 1981.

PORSOLT, Roger D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. L. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730-732, 1977.

PEREIRA, Letícia Mikaela Costa et al. REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS EFEITOS ANSIOLÍTICOS DA *Melissa officinalis* L.(ERVA CIDREIRA). **Reunião Científica**, n. XII, 2021.

POVH, N. P. et al. Extraction of essential oil and oleoresin from chamomile (*Chamomila recutita* [L.] Rauschert) by steam distillation and extraction with organic solvents: a process design approach. **Rev Bras Planta Med**, v. 4, p. 1-8, 2001.

PRUT, Laetitia; Belzung, Catherine. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European journal of pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3-33, 2003.

PUCCI, Liuba Laxor et al. **Avaliação da toxicidade oral aguda e das atividades diurética e antioxidante**, Da *Rudgea viburnoides* (CHAM.) BENTH.(CONGONHA-DE-BUGRE). 2009.

RAMELO, Bruna Cristina et al. AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS E SUA RELAÇÃO COM A INCIDÊNCIA DE SUICÍDIO. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 5, n. 1, p. 61-71, 2021.

ROCHA, Maria Célia Albino da et al. **Biopirataria das plantas medicinais enquanto apropriação dos conhecimentos tradicionais da Amazônia Brasileira.** 2019.

RODGERS, R. J. Animal models of 'anxiety': where next?. **Behavioural pharmacology**, v. 8, n. 6, p. 477-496, 1997.

RODRIGUES, C. L. **Aspectos neuropsicológicos dos transtornos de ansiedade na infância e adolescência: um estudo comparativo entre as fases pré e pós- tratamento medicamentoso.** 2011. f. 121. Dissertação em Psiquiatria – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, São Paulo.

SAAD, Glaucia de Azevedo et al. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica**. 2009.

SACHETTI, C. G. **Avaliação toxicológica do óleo-resina de copaíba em ratos: estudos de toxicidade aguda, neurotoxicidade e embriofetotoxicidade**. 2010. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

SANTOS, A. S. et al. Descrição de sistema e de métodos de extração de óleos essenciais e determinação de umidade de biomassa em laboratório. **Embrapa Amazônia Oriental- Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2004.

SANTOS, Deyvison Luz et al. Saberes tradicionais sobre plantas medicinais na conservação da biodiversidade amazônica. **Ciências em foco**, v. 12, n. 1, 2019.

SARTORI, Simone B.; LANDGRAF, Rainer; SINGEWALD, Nicolas. The clinical implications of mouse models of enhanced anxiety. **Future neurology**, v. 6, n. 4, p. 531-571, 2011.

SCHNEIDER, Layla Janylle Costa et al. Sinopse do gênero *Rhynchospora* (Cyperaceae) nas restingas do estado do Pará, Brasil. **Rodriguésia**, v. 68, p. 653-670, 2017.

SILVA, Cleimar Rosa da. **Ansiedade no meio escolar**. 2011.

SILVA, Paloma Alves dos Santos da et al. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados entre idosos de um município do Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 23, p. 639-646, 2018.

SILVA, Éden Bruno Sousa da et al. **Avaliação da atividade antioxidante, antiinflamatória e antiproliferativa do extrato etanólico de *Cyperus articulatus* L.(Cyperaceae)**, 2019.

SILVA, Nazaré Carneiro da et al. **Atividade antiplasmódica in vitro e antimalárica in vivo do óleo essencial de *Cyperus articulatus* L.** 2019.

SILVA, JOG; SANTOS, C. C. Fatores de risco associados ao suicídio: a tendência suicida pode agravar-se em sujeitos com transtornos depressivos. **Psicologia-pt, sn**, p. 1-20, 2019.

SILVA, Ozileudiane Barros Santos da et al. **Avaliação dos efeitos do complexo metálico derivado do diazepam [(DZP) PdCl] 2 nos comportamentos relacionados com medo, ansiedade e memória em camundongos swiss**. 2019.

SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Porto Alegre: UFRGS, 1999.

STAHL, Clément et al. Seasonal variation in atmospheric relative humidity contributes to explaining seasonal variation in trunk circumference of tropical rain-forest trees in French Guiana. **Journal of Tropical Ecology**, p. 393-405, 2010.

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

STRAWN, Jeffrey R. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 19, n. 10, p. 1057-1070, 2018.

TURKEZ, H. et al. Cytotoxic and cytogenetic effects of α -copaene on rat neuron and N2a neuroblastoma cell lines. **Biologia**, v. 69, n. 7, p. 936-942, 2014.

UKWUANI, A. N. et al. Toxicological studies of hydromethanolic leaves extract of *Grewia crenata*. **Int J Pharm Sci Drug Res**, v. 4, n. 4, p. 245-249, 2012.

VASCONCELOS, Tatiana Maria Vilela. **Plantas medicinais no tratamento de ansiedade e depressão-revisão de literatura**. 2022.

VARTY, Geoffrey B. et al. The gerbil elevated plus-maze I: behavioral characterization and pharmacological validation. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 357-370, 2002.

WALF, Alicia A.; FRYE, Cheryl A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nature protocols**, v. 2, n. 2, p. 322-328, 2007.

WALSH, R.N.; Cummins, R.A. **The open field test: a critical review**. **Psychol. Bull.**, v.83, p.482-504, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. World Health Organization, 2017.

ZAGO, Leciana de Menezes Sousa; DE MOURA, Meirielle Euripa Pádua. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. **Tecnia**, v. 3, n. 1, p. 157-173, 2018.

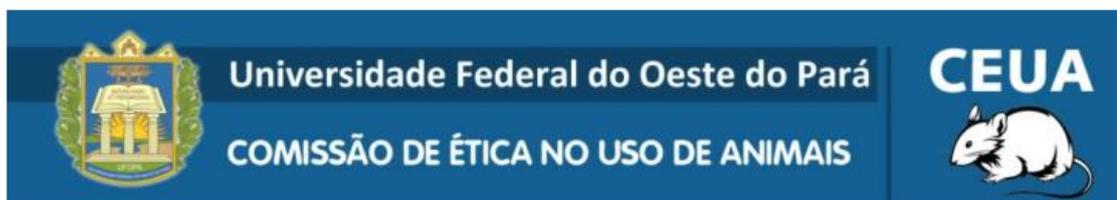
ZARRINDAST, Mohammad-Reza et al. Involvement of the dopaminergic receptors of the rat basolateral amygdala in anxiolytic-like effects of the cholinergic system. **European journal of pharmacology**, v. 672, n. 1-3, p. 106-112, 2011.

ZOGHBI, Maria das Graças B. et al. Yield and chemical composition of the essential oil of the stems and rhizomes of *Cyperus articulatus* L. cultivated in the State of Pará, Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 18, n. 1, p. 10-12, 2006.

ZOGHBI, Maria das GB et al. Comparison of the main components of the essential oils of “priprioca”: *Cyperus articulatus* var. *articulatus* L., *C. articulatus* var. *nodosus* L., *C. prolixus* Kunth and *C. rotundus* L. **Journal of Essential Oil Research**, v. 20, n. 1, p. 42-45, 2008.

ZHOU, Zhong-liu et al. New iridoid glycosides with antidepressant activity isolated from *Cyperus rotundus*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 64, n. 1, p. 73-77, 2016.

ANEXO I

**CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo Nº **0120190051**, intitulado **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E ANSIOLÍTICA DO ÓLEO ESSENCIAL DA *Cyperus articulatus* L.**, sob a responsabilidade de **Maxwell Barbosa de Santana**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Oeste do Pará - UFOPA.

CERTIFICATE

We certify that the protocol Nº **0120190051**, entitled "**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA E ANSIOLÍTICA DO ÓLEO ESSENCIAL DA *Cyperus articulatus* L.**", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA). This project was approved by the institutional Commission for Ethics in the Use of Animals of Universidade Federal do Oeste do Pará.

Santarém-PA, 30/01/2019

Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana
Presidente

Verificar a autenticidade do certificado em <http://ufopa.edu.br/ceua/validar-certificado>