

Extratos Alcaloídicos de Bauhinia diminuem Comportamento Depressivo de Camundongos com Baixa Toxicidade

Alkaloid Bauhinia Extracts reduce Depressive Behavior of Mice with Low Toxicity

Lívia Ramos Santiago¹, Letícia Tiago Silva¹, Carine Fernandes Santos¹, Julia Viana Dias Fonseca¹, Isadora Gatti Caldas¹, Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro², Kamilla Monteiro Santos¹

¹ Universidade José do Rosário Vellano. Av. Tedinho Alvim, 1000 – bairro Liberdade, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

² Universidade Federal de São João del Rei, Campus Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: A depressão é um grave problema de saúde com alta prevalência e cronicidade. Diversos tratamentos apresentam efeitos colaterais e baixa adesão, o que justifica a busca por novas substâncias ansiolíticas. Objetivou-se extrair alcaloides das folhas de *Bauhinia variegata*, *Bauhinia variegata candida* e *Bauhinia unguolata* e avaliar suas toxicidade e atividades sobre o comportamento de camundongos depressivos. **Metodologia:** Os alcaloides foram obtidos por extração exaustiva. Os camundongos foram induzidos à depressão por nado-forçado e receberam diariamente, por gavagem, os extratos alcaloídicos de *Bauhinia*. O comportamento foi avaliado pelos testes Claro-Escuro e Labirinto em Cruz Elevada. Para a análise de toxicidade, os animais receberam dose única dos extratos por gavagem. Foram observados comportamento, excretas, consumo de água e ração. As adrenais fígado, baço e rins foram mensurados e análises histológicas dos fígados foram realizadas. **Resultados:** Os tratamentos com *Bauhinia variegata candida* e *Bauhinia unguolata* aumentaram o número de espreitas, assim como *Bauhinia variegata* também aumentou o tempo de permanência no campo claro. No teste claro e escuro, *Bauhinia variegata* e *Bauhinia unguolata* aumentaram o tempo de permanência no

campo claro. Foram observadas alterações pontuais na respiração dos animais tratados com *Bauhinia variegata* e *Bauhinia unguolata* e no consumo de água do grupo *Bauhinia vaeriegata*. As dimensões dos órgãos e histologia do fígado não foram alteradas. **Conclusão:** *Bauhinia vaeriegata* e *Bauhinia unguolata* apresentam potencial atividade sobre a depressão com baixo índice de toxicidade, possibilitando maior adesão ao tratamento. Porém estudos complementares devem ser concluídos.

Palavras-chaves: Plantas; Adrenais; Toxicidade; Depressão, Claro-escuro.

Abstract

Introduction: Depression is a serious health problem with high prevalence and chronicity. Several treatments have adverse effects and low adherence, which justifies the search for new anxiolytic substances. The objective was to extract alkaloids from the leaves of *Bauhinia variegata*, *Bauhinia variegata candida* and *Bauhinia unguolata* and to evaluate their toxicity and activities on the behavior of depressed mice. **Methods:** The alkaloids were obtained by exhaustive extraction. The mice were induced to depression by forced swimming and received daily, by gavage, the alkaloid extracts of *Bauhinia*. Behavior was assessed by Light-Dark test and Elevated Plus Maze test. For toxicity test, the animals received an extracts single dose by gavage. They were observed behavior, feces, food, and water consumption. The adrenals, liver, spleen, and kidneys were measured and histological analyzes of the livers were performed. **Results:** *Bauhinia variegata candida* and *Bauhinia unguolata* treatments increased the number of stalking in Elevated Plus Maze test as well as *Bauhinia variegata* also increased the spent time in the illuminated area. In Light-Dark test, *Bauhinia unguolata* and *Bauhinia variegata* extract increased permanence time in the illuminated area. Punctual changes were observed in animal breath treated with *Bauhinia variegata* and *Bauhinia unguolata* and in the water consumption of the *Bauhinia variegata* group. The organs dimensions and liver histology were not changed. **Conclusion:** *Bauhinia variegata* and *Bauhinia unguolata* have potential activity on depression with a low toxicity index, enabling greater adherence to treatment. However, complementary studies must be completed.

Keywords: Plants; Adrenals; Toxicity; Depression; Light-Dark.

Recebido em: 29-07-2020

Publicado em: 22-12-2021

Autor correspondente

Kamilla Monteiro dos Santos-Dias

Endereço: Av. Tedinho Alvim, 1000 – bairro Liberdade, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

E-mail: kamilla.santos@unifenas.br

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde¹, os transtornos depressivos constituem um grupo de patologias com alta e crescente prevalência na população em geral, e pode haver, nas duas próximas décadas, uma mudança nas necessidades de saúde da população mundial, devido ao fato de doenças como a depressão estarem substituindo os tradicionais problemas das doenças infecciosas e de má nutrição². Esses transtornos causam grande prejuízo físico e social ao indivíduo, pois acarretam alterações na cognição e no metabolismo³.

Atualmente, diversos tratamentos têm sido utilizados para os transtornos depressivos, no entanto muitos destes métodos terapêuticos podem proporcionar efeitos colaterais e nem sempre são totalmente eficazes⁴. Assim, a procura por novas terapias, com baixo custo e mínimos efeitos colaterais tem se tornado cada vez mais primordial, e muitas destas pesquisas têm buscado moléculas ativas contra a depressão provindas de vegetais⁵. A Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou que 65 a 80% da população em países em desenvolvimento

utilizavam as plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde⁶. Além disso, atualmente, cerca de 25% dos fármacos utilizados são de origem vegetal, e outros 50% são de origem sintética, porém com princípios isolados ou associados às plantas medicinais⁷.

Dentre as inúmeras espécies de interesse medicinal, estudos demonstraram que as plantas do gênero *Bauhinia*, conhecidas popularmente como Pata-de-vaca, são utilizadas na medicina tradicional no tratamento da diabetes, pois algumas espécies possuem ação hipoglicemiante⁸. Em estudos sobre o perfil fitoquímico dos extratos das espécies de *Bauhinia unguolata*, *Bauhinia variegata* e *Bauhinia variegata candida* revelaram a presença de alcaloides entre os seus constituintes^{9,10,11}.

No entanto, muitas vezes, a utilização de plantas medicinais como uma opção para tratamentos complementares, ocorre sem o conhecimento prévio da sua toxicidade. Dessa forma não há garantia de que as propriedades farmacológicas esperadas sejam realmente obtidas sem efeitos

colaterais ou adversos, e podem, inclusive, serem prejudiciais à saúde¹².

No Brasil, por exemplo, as plantas medicinais nativas são consumidas com nenhuma ou pouca comprovação das suas ações farmacológicas, demonstrando que a toxicidade de plantas medicinais é um problema de saúde pública, tendo em vista que efeitos adversos bem como ação sinérgica, ocorrem regularmente¹³.

Com base nos dados apresentados, que as espécies selecionadas para este trabalho possuem alcaloides entre seus compostos secundários, objetivou-se a produção de extratos enriquecidos com alcaloides, a avaliação da ação destes sobre o comportamento de camundongos induzidos à depressão e a avaliação da toxicidade aguda dos extratos brutos dessas espécies.

2. Materiais e métodos

Obtenção dos extratos alcaloídicos

As folhas das espécies *Bauhinia variegata candida*, *Bauhinia unguolata* e *Bauhinia variegata*, foram coletadas na região urbana de Divinópolis (MG) apresentando

como coordenadas geográficas de localização -20.150386 e -44.888163; -20.1439 e -44.902899; -20.149716 e -44.886227, respectivamente. As três espécies foram depositadas no Herbário fiel depositário do Departamento de Botânica da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os códigos: BHCB161588 (*B. unguolata* L.), BHCB161589 (*B. variegata* L.) e BHCB161590 (*B. variegata candida* (Aiton) Buch-Ham). Em seguida, as folhas foram secas e trituradas.

Os extratos brutos foram produzidos através de extração exaustiva por maceração com etanol 70 % (v/v) (P.A. Sigma Aldrich®) e, em seguida, esses extratos brutos foram liofilizados. Para a extração de alcaloides foi utilizada uma metodologia adaptada da Sociedade Brasileira de Farmacognosia¹⁴. Para isso, 2 g dos extratos brutos liofilizados foram solubilizadas em 20 mL de ácido clorídrico 10 % (P.A. Sigma Aldrich®) e aquecidos utilizando bico de bunsen por 2 min. Essa solução foi filtrada com auxílio de um funil e o pH foi verificado e corrigido com solução de amônia 10 % (v/v Sigma Aldrich®) para pH>7,0. Em seguida, foi realizada partição

líquido-líquido adicionando, com auxílio de uma pipeta graduada, 7 mL de clorofórmio (P.A. Sigma Aldrich®). A partição clorofórmica foi coletada com auxílio de uma pipeta de Pasteur e evaporada utilizando banho-maria a 37 °C.

Animais e tratamento

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, com o parecer de N.º10 A/2017.

Foram utilizados 30 camundongos swiss fêmeas com dois meses de idade e peso entre 25 e 30 g, adquiridos do biotério da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Após serem distribuídos em seis grupos com cinco camundongos cada, estes foram alojados individualmente, recebendo água e ração comercial livremente, sob regime de luminosidade de 12 horas de luz e 12 horas sem luz. Todos os animais foram submetidos a um período de 15 dias de adaptação antes do início do experimento.

Os animais foram divididos em grupos denominados: BVC, tratados com 200 µL de extratos alcaloídicos de *Bauhinia variegata candida*

(Aiton) Buch-Ham (25 mg/Kg), BU tratados com 200 µL de extratos alcaloídicos de *Bauhinia unguolata* (25 mg/Kg), BV tratados com 200 µL de extratos alcaloídicos de *Bauhinia variegata* (25 mg/Kg), C+ (grupo controle positivo), tratados com Fluoxetina 2,5 mg (antidepressivo sintético usado como controle positivo)¹⁵ e C- (grupo controle negativo) tratados com NaCl 0,9 %, que foi o veículo de diluição dos extratos. Após 17 dias de indução de depressão, a administração dos extratos foi realizada 30 minutos antes dos testes comportamentais para avaliação do efeito antidepressivo dos extratos. Os tratamentos foram realizados por meio de gavagem, durante 12 dias.

Indução da depressão: modelo do nado forçado

Os camundongos foram adicionados, individualmente, em tanques contendo água em temperatura ambiente, de modo que não conseguiram apoiar as patas por 5 minutos. Esse procedimento foi iniciado 17 dias antes do tratamento e realizado, diariamente, até o final do tratamento (12 dias)¹⁵.

Nesse modelo pretendeu-se provocar nos animais um sentimento de desespero e abandono ocasionado pela incapacidade de fugir da situação aversiva à qual foram expostos¹⁵. Logo após a retirada do tanque com água, os animais foram secos com toalhas e colocados em caixas de polipropileno separadas.

Teste Claro/Escuro

Os animais foram submetidos ao teste Claro/Escuro, durante 5 minutos, por 12 dias. Esse método consiste na utilização de uma caixa com dois compartimentos, um iluminado e o outro sem qualquer luminosidade, interligados por uma porta divisória¹⁶. Nesse teste, foi avaliado o número de transições e o tempo de permanência dos camundongos nos campos claros e escuros.

Teste labirinto em cruz elevada

Após a retirada da caixa Claro/Escuro, os animais foram transferidos para o centro do labirinto em cruz elevada, durante 5 minutos. Esse modelo possui quatro braços perpendiculares, em forma de cruz, dois deles abertos e os outros fechados, possuindo uma parede alta em torno. Esse teste visa

colocar o animal frente a uma situação de medo a um ambiente novo e perigoso. Foi observado o número de espreitas e o tempo de permanência dos camundongos nos braços abertos e fechados¹⁷.

Eutanásia

Ao final do período de tratamento de 12 dias, três dos cinco animais de cada grupo foram eutanasiados, por deslocamento cervical. Após a eutanásia, os animais foram dissecados e as glândulas adrenais, rins, fígado e baço foram coletadas para mensuração de peso e avaliação histológica.

Toxicidade aguda

Foi administrada uma dose única de (2000 mg/kg) de cada extrato de acordo com o grupo, pelo método de gavagem, obedecendo as metodologias estabelecidas pelo Guia para Testes de Químicos da OECD 423¹⁸. O Grupo C+ foi tratado com fluoxetina 2,5 mg/kg de peso do animal e o grupo C- foi tratado com solução salina (NaCl 0,9 % v/v). Cada grupo foi composto por dois animais. Os animais foram observados em intervalos variados, após a administração da dose única de extrato (dez minutos, trinta minutos, uma hora, duas horas,

quatro horas, seis horas, doze horas e vinte e quatro horas) e, posteriormente, uma vez ao dia, até o décimo quarto dia. Nesse período, foram realizadas observações comportamentais sistemáticas (*screening* hipocrático) tais como postura, frêmito vocal, irritabilidade, contorção, posição do trem posterior, ataxia, convulsões, respiração, cianose, fechamento de pálpebra, lacrimejamento, piloereção, salivação e morte. Foram mesuradas as intensidades dos eventos de zero a quatro, assim discriminados: ausente (0), raro (1), pouco (2), moderado (3), intenso (4). A quantidade de excretas e o consumo de água e ração foram avaliados a cada 72 horas¹⁹.

Análise histológica

No 14º dia, os camundongos foram eutanasiados. Os fígados foram retirados, fragmentados e fixados em formol tamponado a 10 % (v/v). Em seguida, foram incluídos em parafina e cortados (5 µm). Os cortes histológicos foram corados

utilizando hematoxilina-eosina (HE)¹⁹. Foram retiradas 30 fotografias de cada fígado, no aumento de 400 X e foram analisadas e quantificadas as presenças de hepatócitos com morfologia normal, hepatócitos balonizados, presença de infiltrado inflamatório, regiões de desorganização tecidual, alterações morfonucleares²⁰.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas, a partir do software GraphPadPrizm (versão 7.0), com análise entre grupos 2way ANOVA (versão gratuita).

3. Resultados

Atividade antidepressiva

No teste de labirinto em cruz elevada (LCE) foi observado um aumento ($p < 0.0001$) (Figura 1A, 1B, 1C) das espreitas dos animais dos grupos BVC, BU e BV nos últimos três dias do tratamento.

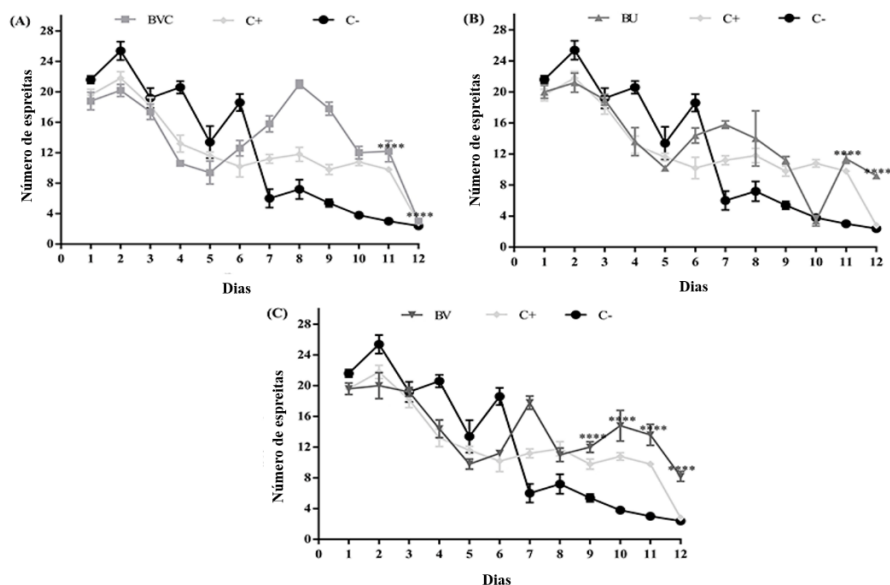


FIGURA 1 - Número de espreitas dos camundongos submetidos ao teste de cruz elevada. A) “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; B) “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; C) “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%). “****” $p < 0.0001$.

FONTE: autoria própria.

Ainda no teste LCE, os animais do grupo BV (extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*) apresentaram um tempo de permanência no

campo aberto próximo ao tempo de permanência do grupo tratados com Fluoxetina 2,5mg (Figura 2C).

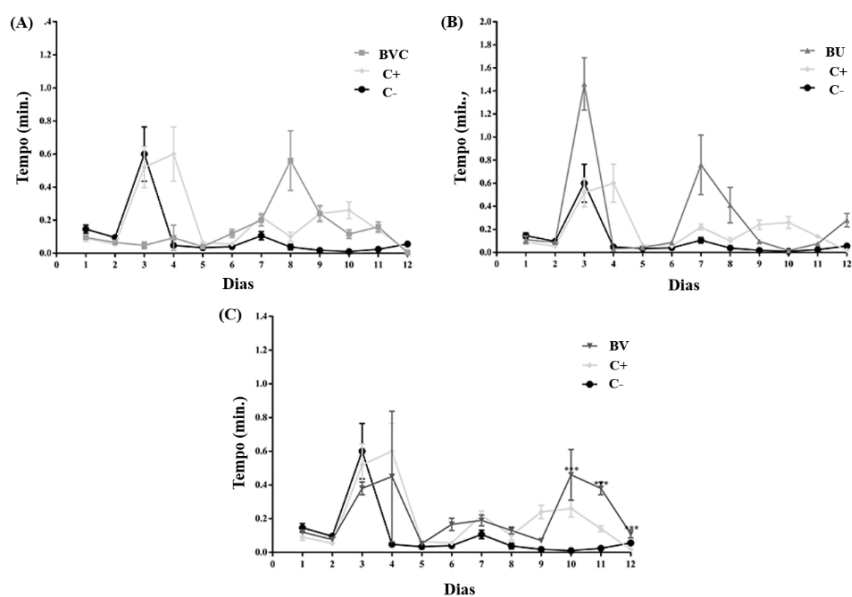


FIGURA 2 - Tempo de permanência no campo aberto do labirinto de cruz elevada. A) “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; B) “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; C) “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%). “***” $p < 0,0023$.

FONTE: autoria própria.

Os animais tratados com BV e BU apresentaram um aumento no tempo de permanência no lado claro quando comparados ao grupo controle negativo (Figura 3B e 3C)

no teste claro/escuro. No entanto, não foi encontrada nenhuma interação significativa para o número de transições (Figura 4A, 4B e 4C).

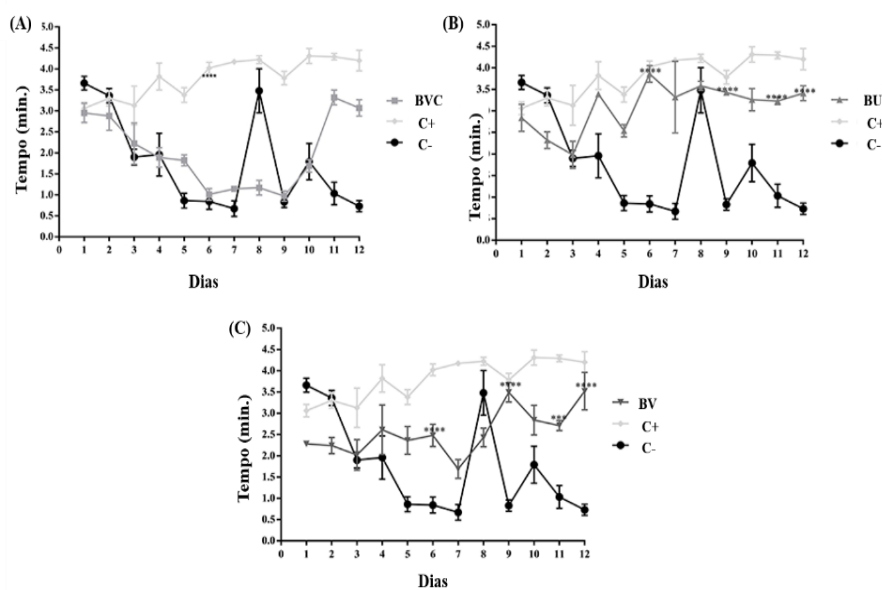


FIGURA 3 – Tempo de permanência dos animais no lado claro durante o teste claro/escuro. A) “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; B) “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; C) “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%). “****” $p < 0,0001$. “***” $p = 0,0003$.

FONTE: autoria própria.

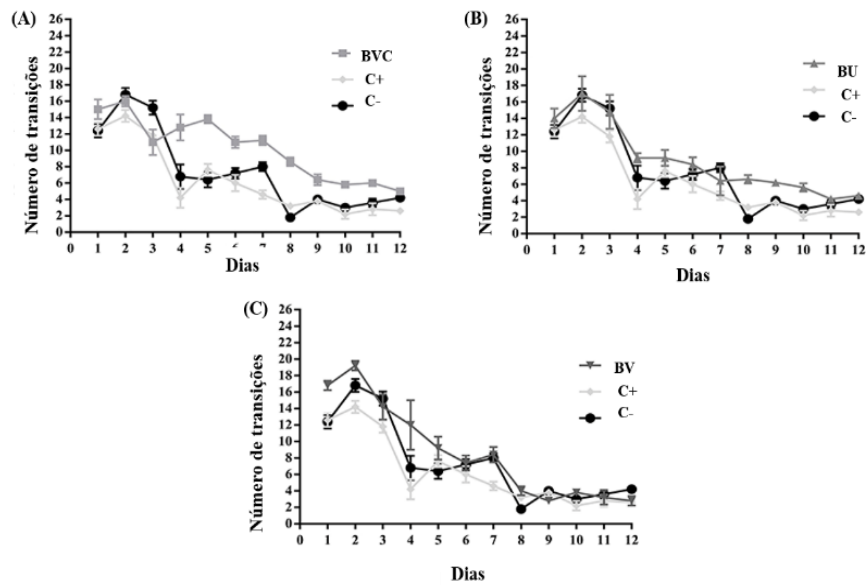


FIGURA 4 – Número de transições entre os lados do teste claro/escuro. A) “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; B) “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; C) “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%).

FONTE: autoria própria.

O peso das glândulas adrenais do grupo controle negativo foi, em média, 7 vezes maior do que o peso

das glândulas dos animais do C+, BU, BV e BVC (Figura 5).

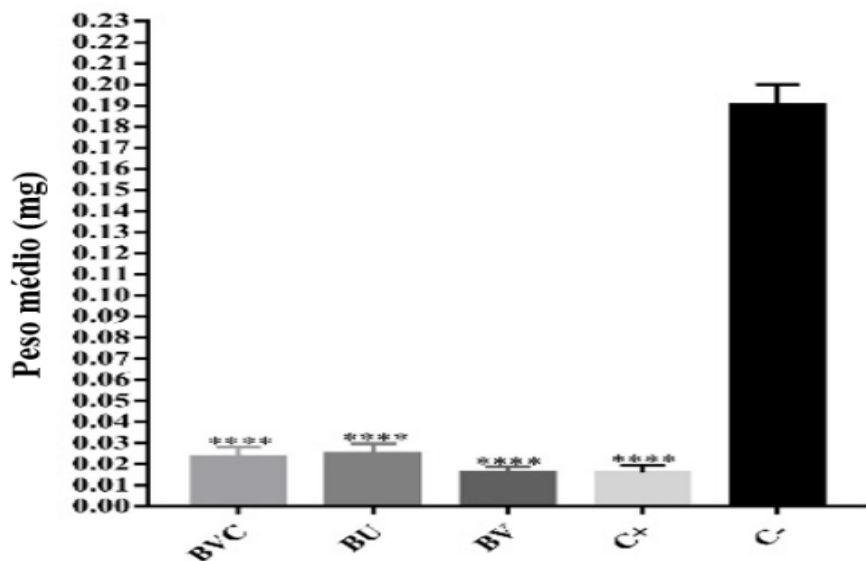


FIGURA 5 – Peso médio das glândulas adrenais. “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%). “***” $p < 0,0003$.

FONTE: autoria própria.

Toxicidade aguda

Após a administração da dose única dos extratos de *Bauhinia variegata candida*, *Bauhinia variegata* e

Bauhinia unguolata foram observadas, visualmente, alterações apenas referentes à velocidade de respiração dos animais do grupo BU (após uma hora) e do grupo BV (ao quarto dia); (Figura 6).

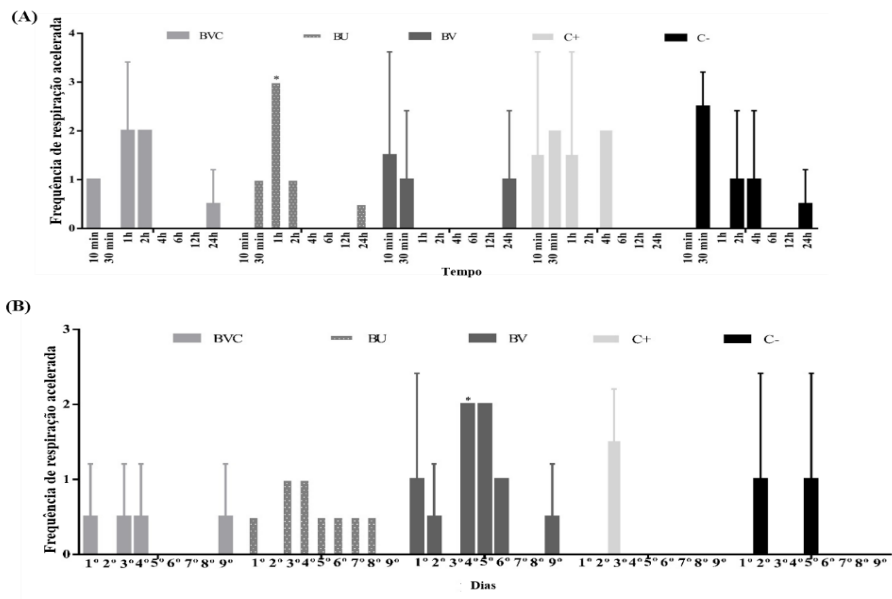


FIGURA 6 - Média de observação visual de respiração acelerada. (A) Frequência de respiração acelerada durante as primeiras 24 horas após a administração dos extratos; "*" $p = 0,0136$. (B) Frequência de respiração acelerada durante o 1º ao 9º dia após a administração dos extratos; "*" $p=0,0161$. "BVC" extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; "BU" extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; "BV" extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. "C +" controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); "C-" controle negativo (NaCl 0,9%). A intensidade foi caracterizada como: ausente (0), rara (1), (2), (3), intensa (4). A ausência de barras é referente à não observação de respiração acelerada.

FONTE: autoria própria.

Na avaliação do consumo de água, foi observado que os animais do grupo tratado com *Bauhinia variegata* tiveram um aumento do consumo ao terceiro dia após

administração dos extratos (Figura 7 A). Não foi observada alteração em relação ao consumo de ração desses animais (Figura 7 B) e no volume de urina (Figura 7C).

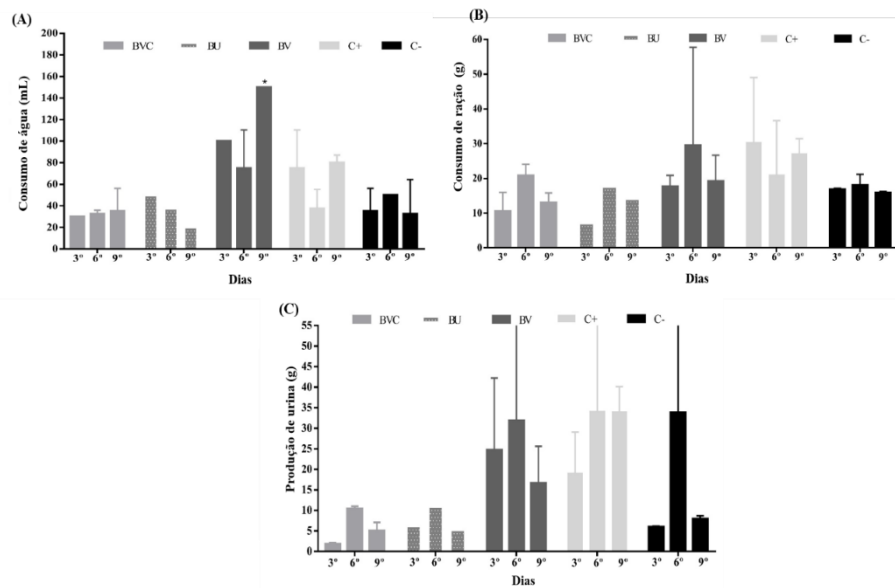


FIGURA 7 - Consumo de água, ração e produção de excretas após a administração de extratos. (A) Consumo de água (mL) mensurado a cada 72 horas após a administração dos extratos alcaloídicos; ^{***} p < 0,005. (B) Consumo de ração mensurados a cada 72 horas após a administração dos extratos alcaloídicos. (C) Produção de urina (g) pesada a cada 72 horas após a administração dos extratos alcaloídicos. “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%).

FONTE: autoria própria.

Não foram observadas diferenças significantes em relação ao peso dos órgãos dos animais (Figura 8 A). A análise histológica dos fígados revelou que os tratamentos com as amostras BVC e BU não apresentaram diferença no número de células viáveis, quando comparado ao controle negativo, e BVC, ainda, apresentou maior número de hepatócitos viáveis, quando comparado ao grupo

tratado com Fluoxetina. Já o tratamento com BV apresentou redução do número de células viáveis, quando comparado ao controle negativo. Em relação ao número de hepatócitos balonizados, foi observado que todas as amostras reduziram o número de hepatócitos balonizados quando comparado ao grupo tratado com fluoxetina, sem diferença significativa em relação

ao grupo controle negativo. Não foram observadas diferenças em relação à quantificação de

alterações nucleares, desorganização tecidual ou mitoses (Figura 8 B).

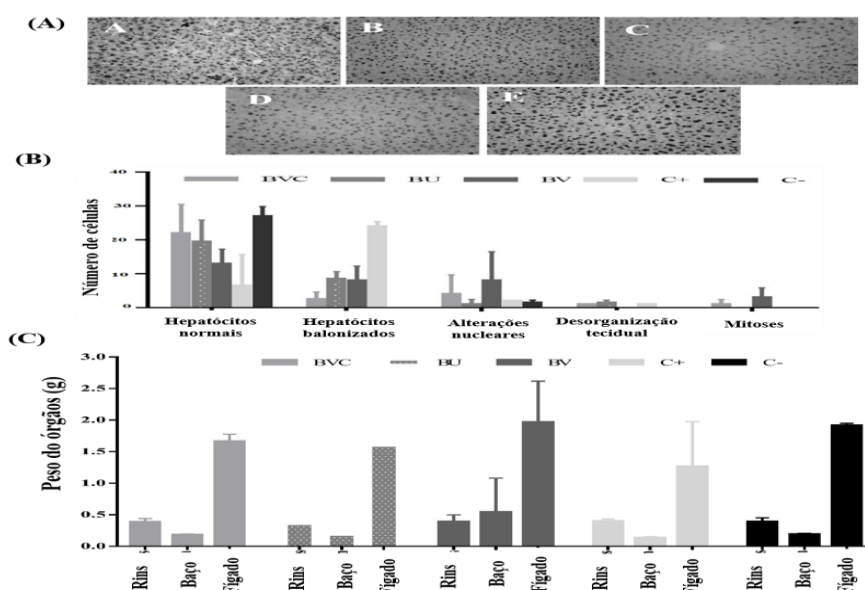


FIGURA 8 - Análise dos órgãos dos animais após administração de dose única de extratos. (A) Análise histológica dos fígados de “A” animal do grupo BVC; “B” animal do grupo BU; “C” animal do grupo BV. (B) Análise estatística de alterações observadas histologicamente nos fígados. (C) Peso do órgão rins, baço e fígado. “BVC” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata candida*; “BU” extrato alcaloídico de *Bauhinia unguolata*; “BV” extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata*. “C +” controle positivo (fluoxetina 2,5 mg); “C-” controle negativo (NaCl 0,9%).

FONTE: autoria própria.

4. Discussão

O aumento no número de espreitas observados nos animais tratados com BV, BU e BVC no teste LCE, é um comportamento no qual o camundongo avalia o risco, caracterizado por saída parcial, com as patas dianteiras e a cabeça, de um dos braços fechados da cruz elevada, espreitando com movimentos pendulares o centro e a

entrada dos braços abertos²¹. Essas características estão relacionadas a uma melhora do estado depressivo dos camundongos, sugerindo uma atividade ansiolítica^{22, 23}. Assim, acredita-se que os extratos alcaloídicos de BV, BVC e BU do presente estudo possam potencial ansiolítico, pois os alcaloides, em geral, possuem uma interação nos mecanismos serotoninérgicos, catecolaminérgicos e

opioidérgicos²⁴,²⁵. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos com o extrato de *Bupleurum yinchowense*²⁶ e a erva *Mangifera*²⁷ que apresenta entre seus compostos secundários os alcaloides. Além disso, o tratamento com BV aumentou o tempo de permanência no campo aberto. Estudos que utilizaram o LCE têm correlacionado o aumento no campo aberto com uma redução no comportamento ansioso e depressivo dos camundongos²⁸.

Já no teste claro/escuro, o aumento no tempo de permanência no lado claro é um indicativo de comportamento não ansioso e não depressivo²⁹, como foi observado pelos animais tratados com BV. Já a ausência no número de transições entre um lado e outro sugere a integridade do sistema motor dos camundongos³⁰.

Estudos demonstram que doenças como a depressão provocam uma alteração na regulação fisiológica do Eixo do Hipotálamo Adrenal, que faz com que a liberação de corticotrofina (CRH) no hipotálamo e a secreção de adrenocorticotrófico (ACTH) na hipófise anterior, fique desregulada, o que, conseqüentemente, provoca o aumento da produção e da liberação do hormônio cortisol³¹ gerando a hipertrofia das glândulas adrenais³². Os dados obtidos no

presente estudo comprovaram a hipertrofia das glândulas adrenais dos animais do grupo controle negativo sugerindo, assim, a indução da depressão. Também foi observado que os animais tratados com os extratos alcaloídicos mantiveram o peso das glândulas, sugerindo um potencial ação na reversão do quadro depressivo. Parâmetros bioquímicos como o gasto de oxigênio, o metabolismo dos lipídios, o conteúdo de lactato ou de glicogênio tecidual são sensíveis às concentrações subletais de agentes tóxicos e conseqüentemente, podem ser modificados após a exposição a um xenobiótico³³. Assim, a respiração acelerada é utilizada como um fator determinante e evidenciador da toxicidade. Porém é preciso ressaltar que outros fatores podem influenciar na velocidade da respiração de camundongos como, por exemplo, o estresse. Nesse contexto, diversos fatores podem influenciar no bem-estar dos animais levando a estados de estresse, como o isolamento e o manejo diário³⁴ mesmo tomando as medidas de prevenção a agentes estressantes. Assim, tendo em vista que as alterações na respiração foram pontuais e isoladas, acredita-se que os extratos de BU e BV não influenciaram os quadros de respiração acelerada e sugere-se que esta seja decorrente do estresse dos animais,

que é definido como qualquer ação que consiga alterar a homeostase³⁵.

A toxicidade sistêmica, apresenta sinais como alteração no consumo de água e ração, dentre outros comportamentos associados tais como, apatia e má condição de pelagem, com presença de pelos arrepiados³⁶. Assim, estima-se que o aumento do consumo de água nos animais tratados com BV é um parâmetro relevante ao avaliar o efeito tóxico. Estudos realizados para avaliar a toxicidade aguda de extrato hidroalcoólico de *Pradosia huberi*, também apresentou um aumento na ingestão de água pelos camundongos fêmeas e foi considerada uma toxicidade relativamente baixa³⁷.

O volume de urina excretada, não revelou diferença significativa, porém demonstra uma tendência em maior produção de urina pelos animais tratados com *Bauhinia variegata*. Acredita-se que esse parâmetro possa estar relacionado ao aumento de água ingerida pelo mesmo grupo e que, a partir de regulações homeostáticas, há manutenção do equilíbrio entre a ingestão e excreção de água pelo rim³⁸. Estudos realizados para avaliar a toxicidade do extrato hexânico dos frutos de *Melia azedarach* (*Meliaceae*) em camundongos, também não apresentaram alterações nos pesos dos órgãos avaliados,

consequentemente, não foi considerado tóxico¹³.

O tratamento dos camundongos depressivos com o extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata* (BV) apresentou aumento de permanência no lado aberto, aumento no número de espreitas, aumento do tempo de permanência do campo claro e a reversão da hipertrofia da glândula adrenal com resultados similares aos observados no tratamento com a Fluoxetina. Além disso, o tratamento com BV aumentou o consumo de água, porém, sem alteração macroscópica nos órgãos e microscópica no fígado.

5. Conclusão

O extrato alcaloídico de *Bauhinia variegata* apresentou maior potencial de reversão do comportamento depressivo dos camundongos. Porém, demais testes devem ser realizados a fim de comprovar a toxicidade e mutagenicidade destes extratos.

6. Declaração de conflitos de interesse

Os autores do artigo afirmam que não se encontram em situações de conflito de interesse que possam influenciar o desenvolvimento do trabalho, tais como emissão de pareceres, propostas de

financiamento, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, participação em estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados; atuação como palestrante em eventos patrocinados; participação em conselho consultivo ou diretivo; comitês normativos de estudos científicos; recebimento de apoio institucional; propriedade de ações; participação em periódicos patrocinados, assim como qualquer relação financeira ou de outra natureza com pessoas ou organizações que possam influenciar o trabalho de forma inapropriada.

7. Agradecimentos

Agradecemos a PROBIC-UNIFENAS, pelo apoio financeiro e as universidades Universidade José do Rosário Vellano e à Universidade Federal São João Del-Rei.

8. Referências bibliográficas

- 1 - OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). The World Health Report - Mental Health: New Understanding, New Hope, 2002.
- 2 - BAHLS, S.C. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria*, p.359-366. 2002,
- 3 - KRISHAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, v. 455, p. 894-902. 2008.
- 4 - MACHADO, D. G. et al. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: Involvement of the monoaminergic system. *Progress in Neuro-Psycopharmacol & Biological Psychiatry*, v. 33, p. 642-650. 2009.
- 5 - UCHINO, T., KAWAHARA, N., SEKITA, S., SATAKE, M., SAITO, Y., TOKUNAGA, H., ANDO, M. Potent protecting effects of catuaba (*Anemopaegma mirandum*) extracts against hydroperoxide-induced cytotoxicity. *Toxicology in Vitro*, v. 18, p. 255-263, 2004.
- 6 - JÚNIOR, V. F. V.; MACIEL, M. A. M., Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*, vol.18, p.519-528, 2005.
- 7 - MEDEIROS, B.J.L Estudo pré-clínico do extrato hidroetanólico de *Calophyllum brasiliense* CAMBESS.: atividade hipoglicemiante e toxicidade, 2014. Dissertação (Mestrado) - Fundação Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Ensaios Biológicos. Macapá.
- 8 - SILVA K.L., FILHO,C.V., Plantas do Gênero *Bauhinia*: Composição química e potencial farmacológico. *Química Nova*, vol. 25, p.449-454, 2002.

- 9 - MARTINEZ, M.M., OCAMPO, D.M., GALVIS, J.H. Actividad antibacteriana y citotoxicidad *in vivo* de extratos etanólicos de *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae). Revista Cubana de Plantas Medicinales, p.313-323, 2011.
- 10 - SANTOS, K.M., GONÇALVES P.S.A., PAIVA, M.J.N., LACERDA, G.A. Acetylcholinesterase inhibition starting from extracts of *Bauhinia variegata* L., *Bauhinia var. candida* (Aiton) Buch.-Ham., and *Bauhinia unguolata* L. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol.44, 781-783, 2011.
- 11 - PAULA, C.S., VERDAM, M.C.S., HIROTA, B.C.K., SOUZA, A.M., SILVA, C.B., MIGUEL, O.G., MIGUEL, M.D. Caracterização fitoquímica, toxicidade e avaliação preliminar da atividade antibacteriana das folhas de *Bauhinia ungunlata* L. Revista Brasileira de Farmacologia p.1315-1334, 2015.
- 12 - JÚNIOR, V. F. V., Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. Revista Brasileira de Farmacologia, vol.18, p.308-313, 2008.
- 13 - JÚNIOR, H, B, P.; BORGES, L.F.; SOUSA, L.A.D.; CUNHA; L.C.; JÚNIOR, R.S.L.; MELO, D.F.A.; PEREIRA, M.E. Avaliação da toxicidade aguda do extrato hexânico de frutos de *Melia azedarach* (Meliaceae) em camundongos. Ciência Animal Brasileira, v.13, n.4, p. 512-519, 2012.
- 14 - SBF. Alcaloides. Sociedade Brasileira de Farmacognosia, 2009.
Disponível em: <
<http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/alcaloides.html> >. Acessado em: 20 mar. 2017.
- 15 - POSSAMAI, F. Teste do Nado Forçado Repetido: Avaliação dos efeitos da imipramina sobre o comportamento e a neurogênese hipocampal dos ratos alojados em ambiente enriquecido. Dissertação (Mestrado) – Programa Multicêntrico de Pós- Graduação em Ciências Fisiológicas; Florianópolis, 2013.
- 16 - SOUSA, F.C.F., MELO, C.T.V., CITÓ, M.C.O., FÉLIX, F.H.C., VASCONCELHOS, S.M.M., FONTELES, M.M.F., FILHO, J.M.B., VIENA, G.S.B. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos de animais. Revista Brasileira de Farmacologia, p. 642-654. 2008, vol. 18.
- 17 - PINTO, W.B.V.R.; KO, G.M.; LAPCHIK, V.B.; ARIZA, C.B.; PORCIONATTO, M. Teste de Labirinto em cruz elevado: aplicações e contribuições no estudo de Doenças neuropsiquiátricas em modelos animais. Resbcal, vol.1, p.102-120, 2012.

18 - OECD 2001. Guideline 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. Acessado em 18 de dezembro 2008 em <http://www.oecd.org/publications>. Paris: Head of Publications.

19 - TRESVENZOL, L.M.F.; PARENTE, L.M.L.; LINO JÚNIOR, R.S.2; FIUZA, T.S.1; BARA, M.T.F.1; CUNHA, L.C.1; LAXOR, L.P.1; MIGUEL, M.P. 1; PAULA, J.R Avaliação da toxicidade aguda e da atividade cicatrizante dos extratos etanólicos das folhas e raízes da *Memora nodosa* (Silva Manso) Miers (Bignoniaceae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v.15, n.3, p.423-430. 2013.

20 - MEZYNSKA, M.; BRZÓSKA, M.M. Environmental Exposure to Cadmium-A Risk for Health of the General Population in Industrialized Countries and Preventive Strategies. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 25, n.4, p. 3211-3232, 2018.

21 - DIAS, N.S. Avaliação do efeito da separação materno-filial e do handling em wistar submetidos ao labirinto em cruz elevado. *Psicologia -UCB*, Brasília, 2014.

22 - CARVALHO, M.G.; FERREIRA, G.F.S.; SALVIANO, M.F.; SILVA, F.M.; COUTO, K.C.; ALVES, S.H.S.; CRUZ, A.P.M. Envolvimento de receptores 5-HT_{2C} do hipocampo ventral em comportamentos de defesa de ratos no labirinto em cruz elevado.

Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, vol.17,p.145-151, 2012.

23 - PINHEIRO, G.A.; ALVES, S.H.S.; MURCE, P.P.; CRUZ, P.M. Envolvimento dos Receptores 5-HT₂ da Amígdala nos Níveis de Ansiedade Induzidos pela Exposição de Ratos ao Labirinto em Cruz Elevado. *Psicologia: Teoria e Prática*, vol.18, p.329-335, 2002.

24 - KUKUIA, K.K.E.; MENSAH, J.A.; AMOATENG, P.; AMPONSAH, S.K.; N'GUESSAN, B.B.; GYEKYE, I.J.A. Antidepressant Potentials of Components from *Trichilia monadelph* (Thonn.) J.J. de Wilde in Murine Models. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol.2018, p.1-17. 2018.

25 - PATRO, G.; BHATTAMISRA, S.K.; MOHANTY, B.K. Effects of *Mimosa pudica* L. leaves extract on anxiety, depression and memory. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, vol.6, p.696-710. 2016.

6 - SUN, X.; LI, X.; PAN, R.; XU, Y.; WANG, Q.; SONG, M. Total Saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* reduces depressive, anxiety-like behavior and increases synaptic proteins expression in chronic corticosterone-treated mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, vol.18, n°.117, 2018.

27 - ISHOLA, I.O.; AWODELE, O.; ELUOGU, C.O. Potentials of *Mangifera indica* in the treatment of depressive-anxiety

disorders: possible mechanisms of action. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, vol. 1, n.º.13, p. 275-287. 2016.

28 - TANBOULY, N.E.; SAYED, A.M.E.; ALI, Z.Y.; WAHAB, S.A.; GAYED, S.H.E.; EZZAT, S.M.; SENOUSY, A.S.E.; CHOUCRY, M.A.; SATTAR, E.A. Antidepressant-Like Effect of Selected Egyptian Cultivars of Flaxseed Oil on a Rodent Model of Postpartum Depression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. p.1-15, 2017.

29 - KEMPE, P.R.G. Efeito do tratamento crônico com sulfato de magnésio (MgSO₄) sobre respostas comportamentais relacionadas com a depressão e ansiedade em ratos com o diabetes induzido por estreptozotocina. Universidade Federal do Paraná – UFPR, Centro Politécnico, Setor de Ciências Biológicas, Monografia, Curitiba, 2016.

30 - RIBEIRO, V.L.B. Avaliação da atividade do tipo ansiolítica e antidepressiva do óleo essencial de *Cananga odorata* por meio de procedimento sequencial em camundongos. Instituto de Biociências - Departamento de Farmacologia, Monografia, Botucatu, 2012.

31 - CORDEIRO, A.A.; LOPES, C.M.; FIGUEIRÓ, F.R.; BONEMANN, A.G.S.; BREY, C.; FREITAS, C.H. Relação entre os níveis de hidrocortisona e depressão: Revisão

integrativa. *Anais do EVINCI – UniBrasil* v.3, n.1, p. 212-212, 2017.

32 - ROSA, T.G. Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático. Monografia (Graduação) - Curso de Farmácia, Rio Verde, 2016.

33 - SMET, H.; BLUST, R. Stress responses and changes in protein metabolism in carp *Cyprinus carpio* during cadmium exposure. *Ecotoxicology - Environmental Safety*. vol.48, p.255-262. 2001,

34 - FRAJBLAT, M.; AMARAL, V.L.L.; RIVERA, E.A.B. Ciência em animais de laboratório. *Ciência e Cultura*. v. 60, 2. São Paulo, 2008.

35 - LOPES, H.C.; ONSELEN, V.J.V.; SOUZA, A.S. Homeopatia no comportamento de camundongos sob estresse agudo. *Revista Brasileira de Saúde e Produção animal*, v.10, p.840-851, 2009.

36 - CUNHA, L.C.; AZEREDO, F.S.; MENDONÇA, A.C.V.; VIEIRA, M.S.; PUCCI, L.L.; VALADARES, M.C.; FREITAS, H.O.G.; SENA, A.A.S.; JUNIOR, R.S.L. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadeni umumbellatum* Pax. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, p. 403-411. 2009.

37 - ROCHA A.O.B.; PITA J.C.L.R.; OLIVEIRA K.M.; MOTA C.M.X.; ESTEVAM E.C.; VIANA

W.P.; SÁ R.C.S.; DINIZ M.F.F.M. Efeito toxicológico do extrato hidroalcoólico de *Pradosia huberi* Ducke em ratos Wistar. Revista Brasileira de Farmacologia, vol. 93, n.3, p.371-378, 2012.

38 - LUCENA, R.B. Utilização da palma forrageira (*Nopalea cochenillifera* salmdyck) nas formas in natura e desidratada: consumo, digestibilidade, balanço hídrico e absorção dos minerais em ovinos. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Zootecnia da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2011.