



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA E ANTIDEPRESSIVA DA FRAÇÃO
ALCALOÍDICA II PROVENIENTE DA CASCA DA RAIZ DA *Mimosa tenuiflora*
(Willd.) Poir EM CAMUNDONGOS C57BL/6**

KEYLA LIANA BEZERRA MACHADO

Teresina

2025

KEYLA LIANA BEZERRA MACHADO

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA E ANTIDEPRESSIVA DA FRAÇÃO
ALCALOÍDICA II PROVENIENTE DA CASCA DA RAIZ DA *Mimosa tenuiflora*
(Willd.) Poir EM CAMUNDONGOS C57BL/6**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Pires de Moura do Amaral

Teresina

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Divisão de Representação da Informação

- M149a Machado, Keyla Liana Bezerra.
Análise da atividade ansiolítica e antidepressiva da fração alcaloídica II proveniente da casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir em camundongos C57BL/6 / Keyla Liana Bezerra Machado. – 2025.
111 f.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, 2025.
“Orientador: Prof. Dr. Maurício Pires de Moura do Amaral”.
1. Psicodélicos. 2. Ansiedade. 3. Depressão. 4. Serotonina. 5. DMT. I. Amaral, Maurício Pires de Moura do. II. Título.
- CDD 615.788 3

Bibliotecária: Francisca das Chagas Dias Leite – CRB3/1004

KEYLA LIANA BEZERRA MACHADO

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA E ANTIDEPRESSIVA DA FRAÇÃO
ALCALOÍDICA II PROVENIENTE DA CASCA DA RAIZ DA *Mimosa tenuiflora*
(Willd.) Poir EM CAMUNDONGOS C57BL/6**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Pires de Moura do Amaral

Aprovado em: 06/03/2025

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 MAURICIO PIRES DE MOURA DO AMARAL
Data: 12/03/2025 10:06:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Maurício Pires de Moura do Amaral

Presidente da banca

Universidade Federal do Piauí - UFPI

Documento assinado digitalmente
 LUCIANO DA SILVA LOPES
Data: 12/03/2025 12:24:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

Examinador

Universidade Federal do Piauí - UFPI

Documento assinado digitalmente
 HELIO DE BARROS FERNANDES
Data: 12/03/2025 09:46:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Hélio de Barros Fernandes

Examinador

Universidade Federal do Piauí – UFPI

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, manifesto minha mais profunda gratidão a Deus, cuja luz e sabedoria iluminaram cada passo desta jornada. Sua presença constante foi a fonte de força que sustentou minha fé e esperança.

Aos meus pais, Francisca Maria Bezerra Machado e Antônio Gonçalves Machado Neto. Vocês foram e sempre serão meus verdadeiros pilares. Acreditaram em mim mesmo nos momentos mais desafiadores. A dedicação e apoio à minha educação foram fundamentais para que eu pudesse seguir em frente para chegar até este momento.

Dedico este trabalho aos meus avós, Dadá e Vovô Josias (*in memoriam*), que não estão mais presentes neste plano, mas permanecem em meu coração. Gostaria que estivessem aqui neste momento tão sonhado por mim, celebrando junto comigo.

Ao meu namorado, Ygor Sanches, meu sincero agradecimento. A sua presença ao meu lado desde o início do mestrado foi fundamental. O seu apoio me motivou a enfrentar os desafios que surgiram ao longo desse percurso.

Agradeço de coração ao meu orientador, Prof. Dr. Maurício Pires de Moura do Amaral. A sua orientação desde a Iniciação Científica até este momento foi fundamental para o meu desenvolvimento acadêmico. Sua paciência, sabedoria e comprometimento tornaram este processo muito mais significativo.

Um agradecimento especial ao meu colega da Iniciação Científica, Isac Mariano. Sem sua colaboração eu não teria conseguido sozinha. Agradeço ao Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes, por oferecer de bom grado os aparatos necessários para a realização da minha pesquisa. Agradeço também ao Clailson, que com seus esclarecimentos, também foi importante para corroborar com o meu projeto. Por fim, agradeço à Universidade Federal do Piauí, por conceder a oportunidade de realizar este projeto.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho. A cada um de vocês, meu sincero muito obrigada!

Ainda que eu ande pelo vale da sombra da morte,
não temerei mal algum, porque tu estás comigo; a
tua vara e o teu cajado me consolam (Salmo 23:4).

RESUMO

Estima-se que 4,05% da população mundial (301 milhões) possua um transtorno de ansiedade. A ansiedade torna-se patológica quando os comportamentos de evitação e o medo sustentam-se e são perturbadores. A depressão, por sua vez, atinge aproximadamente 3,8% da população. Devido aos efeitos adversos dos ansiolíticos e antidepressivos convencionais, necessita-se de alternativas mais eficazes e com menos efeitos adversos na farmacoterapia desses transtornos. Uma alternativa estaria no uso de produtos naturais, como os alcalóides indólicos, conhecidos como psicodélicos clássicos. A *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir. (Jurema Preta), planta típica de áreas semiáridas do Brasil, possui alcalóides psicodélicos, como N, N-dimetiltriptamina (DMT), com atividades farmacológicas provavelmente mediadas por receptores serotoninérgicos. Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito ansiolítico e antidepressivo da fração alcaloídica II (FA II) proveniente do extrato da casca da raiz da *M. tenuiflora* em estudos *in sílico* e *in vivo* com camundongos C57BL/6. Nos estudos *in sílico*, foi utilizada a plataforma PreADMET. A Bufotenina e o DMT atravessam livremente a BHE, e a Yuremamina atravessa de forma moderada. Os três compostos da FA II apresentaram média permeabilidade nas células Caco-2. Em relação à absorção intestinal, todas demonstraram níveis elevados. Os valores de ligação às proteínas plasmáticas indicaram que a Bufotenina e o DMT possuem baixa ligação, e a Yuremamina apresenta ligação elevada. Nenhuma das substâncias foi capaz de inibir a P-gp. A Bufotenina e o DMT são substratos fracos da CYP3A4 e não inibem essa enzima, no entanto, a Yuremamina, demonstrou capacidade de inibição. Em relação ao potencial carcinogênico, os três compostos apresentaram resultados negativos em camundongos. Na inibição do gene hERG, a Bufotenina e o DMT demonstraram risco médio, e a Yuremamina apresentou risco alto. Todas os compostos apresentaram resultados negativos para mutagenicidade nas cepas TA1535 +S9, TA100 +S9 e TA100 -S9, exceto a Yuremamina, que apresentou resultado positivo para TA 1535 -S9. Foi realizado o *docking* molecular para prever a interação entre os constituintes da FA II e seus alvos biológicos, demonstrando que os compostos da FA II foram capazes de interagir com os sítios ativos dos alvos serotoninérgicos. Nos testes comportamentais, foram realizados o Teste do Labirinto em Cruz Elevado (TLCE), Teste da Caixa Claro-Escuro (TCCE), Teste do Campo Aberto (TCA), Teste de suspensão pela cauda (TSC) e RotaRod, com as doses 3, 6 e 9 mg/kg da FA II. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.) e analisados por ANOVA, seguido pelo teste post hoc de Dunnett, utilizando o software GraphPad (versão 8.0). Considerou-se significância estatística para valores de $p < 0,05$. No TCLE, a FA II na dose de 9 mg/kg apresentou aumento no número de entradas nos braços abertos, e as doses de 3, 6 e 9 mg/kg aumentaram o tempo de permanência dos camundongos nos braços abertos. No TCCE, a FA II reduziu o tempo de latência, indicando efeito ansiolítico. No TCA, a melhor resposta foi observada nas três doses testadas, que reduziram o *grooming*. No TSC, a FA II reduziu o tempo de imobilidade dos animais em todas as doses. No RotaRod, a dose de 3 mg/kg aumentou o número de quedas dos animais, e as demais doses não alteraram significativamente o tempo de permanência no aparelho. Os testes *in sílico* demonstraram resultados promissores nos parâmetros estudados. Os testes comportamentais demonstraram que a FA II possui um efeito ansiolítico e antidepressivo.

Palavras-chave: Ansiedade; Depressão; Psicodélicos; Serotonina; DMT.

ABSTRACT

It is estimated that 4.05% of the world's population (301 million) has an anxiety disorder. Anxiety becomes pathological when avoidance behaviors and fear are sustained and disruptive. Depression, in turn, affects approximately 3.8% of the population. Due to the adverse effects of conventional anxiolytics and antidepressants, more effective alternatives with fewer adverse effects are needed in the pharmacotherapy of these disorders. One alternative would be the use of natural products, such as indole alkaloids, known as classic psychedelics. *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir. (Jurema Preta), a plant typical of semiarid areas of Brazil, has psychedelic alkaloids, such as N,N-dimethyltryptamine (DMT), with pharmacological activities probably mediated by serotonergic receptors. This study aimed to evaluate the anxiolytic and antidepressant effects of the alkaloid fraction II (FA II) from the root bark extract of *M. tenuiflora* in *in silico* and *in vivo* studies with C57BL/6 mice. In the *in silico* studies, the PreADMET platform was used. Bufotenine and DMT freely cross the BBB, and Yuremamine crosses moderately. The three FA II compounds showed medium permeability in Caco-2 cells. Regarding intestinal absorption, all showed high levels. Plasma protein binding values indicated that Bufotenine and DMT have low binding, and Yuremamine has high binding. None of the substances was able to inhibit P-gp. Bufotenine and DMT are weak substrates of CYP3A4 and do not inhibit this enzyme; however, Yuremamine demonstrated inhibition capacity. Regarding carcinogenic potential, the three compounds showed negative results in mice. In the inhibition of the hERG gene, Bufotenine and DMT demonstrated medium risk, and Yuremamine presented high risk. All compounds presented negative results for mutagenicity in the strains TA1535 +S9, TA100 +S9 and TA100 -S9, except Yuremamine, which presented positive results for TA 1535 -S9. Molecular docking was performed to predict the interaction between the constituents of FA II and their biological targets, demonstrating that the compounds of FA II were able to interact with the active sites of the serotonergic targets. In the behavioral tests, the Elevated Plus Maze Test (ELMT), Light-Dark Box Test (LDCT), Open Field Test (OFT), Tail Suspension Test (TSC) and RotaRod were performed, with doses of 3, 6 and 9 mg/kg of FA II. The results were presented as mean $\pm$ standard error of the mean (S.E.M.) and analyzed by ANOVA, followed by Dunnett's post hoc test, using GraphPad software (version 8.0). Statistical significance was considered for values of $p < 0.05$. In the TCLE, FA II at a dose of 9 mg/kg increased the number of entries into the open arms, and the doses of 3, 6 and 9 mg/kg increased the time the mice remained in the open arms. In the TCCE, FA II reduced the latency time, indicating an anxiolytic effect. In the ACT, the best response was observed in the three doses tested, which reduced grooming. In the TSC, FA II reduced the immobility time of the animals in all doses. In the RotaRod, the dose of 3 mg/kg increased the number of falls of the animals, and the other doses did not significantly alter the time spent in the device. The *in silico* tests showed promising results in the parameters studied. Behavioral tests have demonstrated that FA II has an anxiolytic and antidepressant effect.

Keywords: Anxiety; Depression; Psychedelics; Serotonin; DMT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos no cérebro humano.	25
Figura 2 - Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs).	34
Figura 3 - Distribuição da via serotoninérgica no cérebro humano.	38
Figura 4 - Estrutura molecular da psilocibina, psilocina e do neurotransmissor 5-HT.	39
Figura 5 - <i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir: planta inteira.	43
Figura 6 - Estruturas químicas dos alcalóides Harmina (HME); Tetrahydroharmina (THH); Harmalina (HML) e N,N-dimetiltriptamina (DMT).	45
Figura 7 - Estrutura molecular da Yuremamina.	46
Figura 8 - Estrutura molecular da Bufotenina.	47
Figura 9 - Teste Labirinto em Cruz Elevado.	50
Figura 10 - Teste da Caixa Claro/Escuro.	51
Figura 11 - Teste do Campo Aberto.	52
Figura 12 - Teste de Suspensão de Cauda.	53
Figura 13 - Teste RotaRod.	54
Figura 14 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT _{1A}	61
Figura 15 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT _{1A}	62
Figura 16 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT _{1A}	63
Figura 17 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT _{1A}	64
Figura 18 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT _{2A}	66
Figura 19 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT _{2A}	67
Figura 20 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT _{2A}	67
Figura 21 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT _{2A}	68

Figura 22 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT _{1B}	70
Figura 23 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT _{1B}	71
Figura 24 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT _{1B}	72
Figura 25 - Representação tridimensional e bidimensional do <i>docking</i> molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT _{1B}	73
Figura 26 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Labirinto em Cruz Elevado.	75
Figura 27 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste da Caixa Claro-Escuro.	77
Figura 28 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Campo Aberto.	79
Figura 29 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e de Flu (20 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste de Suspensão de Cauda.	81
Figura 30 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Rota Rod.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de acordo com o DSM-5 para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Depressivo Maior (TDM).	23
Tabela 2 - Verificação dos parâmetros farmacocinéticos dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.	55
Tabela 3 - Verificação de citocromos que são responsáveis pelo metabolismo e inibição dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.	56
Tabela 4 - Verificação da carcinogenicidade em camundongos/ratos e inibição do hERG dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.	57
Tabela 5 - Verificação da presença de mutagenicidade dos compostos da FA II nas cepas TA1535 e TA100 (na presença e ausência da fração S9), de acordo com o PreADMET.	58
Tabela 6 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT _{1A}	59
Tabela 7 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT _{2A}	60
Tabela 8 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT _{1B}	60
Tabela 9 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT _{1A}	64
Tabela 10 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT _{2A}	69
Tabela 11 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT _{1B}	73
Tabela 12 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Labirinto em Cruz Elevado.	76
Tabela 13 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste da Caixa Claro-Escuro.	77
Tabela 14 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Campo Aberto.	80
Tabela 15 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e de Flu (20 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste de Suspensão de Cauda.	81
Tabela 16 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Rota Rod.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3MT	3-metoxitiramina
5-HT	Serotonina
5-HT _{1A}	Receptor de Serotonina 1A
5-HT _{1B}	Receptor de Serotonina 1B
5-HT _{2A}	Receptor de Serotonina 2A
5-HT _{2C}	Receptor de Serotonina 2C
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
AADC	Enzima Aminoácido Aromático Descarboxilase
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHE	Barreira Hematoencefálica
BZDs	Benzodiazepínicos
CEUA –UFPI	Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Edição
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CPF	Córtex Pré-Frontal
DA	Dopamina
DAT	Transportador de Dopamina
DMT	N,N -dimetiltriptamina

DOPAC	Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais, Quinta Edição
E.P.M	Erro Padrão da Média
EC	Células Enterocromafins
EEMt	Extrato Etanólico de <i>Mimosa tenuiflora</i>
FA II	Fração Alcaloídica II
Flu	Fluoxetina
GABA	Ácido-Gama-Aminobutírico
GC-MS	Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa
GI	Sistema Gastrointestinal
GPCR	Receptor Acoplado à Proteína G
HIA	Absorção Intestinal Humana
HME	Harmina
HML	Harmalina
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
INMT	Indoletila-mina-N-metiltransferase
IRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
LSD	Dietilamida do Ácido Lisérgico
MAO	Monoamina Oxidase
MAO-A	Monoamina Oxidase A
MAO-B	Monoamina Oxidase B

NA	Noradrenalina
ODV	O-desmetilvenlafaxina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEA	Fenetilaminas
P-gp	Glicoproteína P
PGP	Inibição da Glicoproteína P
PMMA	p-metoximetanfetamina
PPB	Ligação às Proteínas Plasmáticas
PVC	Cloreto de Polivinila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s.c.	Via Subcutânea
SERT	Transportador de Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCA	Teste do Campo Aberto
TCCE	Teste da Caixa Claro-Escuro
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGI	Trato Gastrointestinal
THH	Tetrahydroharmina
TLCE	Teste Labirinto em Cruz Elevado
TSC	Teste de Suspensão pela Cauda

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Comprovante de submissão de artigo proveniente da dissertação na revista *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.

ANEXO B – Certificado de aprovação de experimentos emitido pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (CEUA – UFPI) sob o registro nº 720/2022.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral	20
2.2 Objetivos Específicos	20
3 REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1 Transtornos de ansiedade e depressão	21
3.2 Participação de serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA e glutamato nos transtornos de ansiedade e depressão	26
3.3 Medicamentos utilizados nos transtornos de ansiedade e depressão	32
3.4 Psicodélicos serotoninérgicos e seus efeitos na farmacoterapia dos transtornos de ansiedade e depressão	37
3.5 N, N -dimetiltryptamina (DMT).....	40
3.6 <i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir e sua composição química.....	42
4 METODOLOGIA	47
4.1 Estudos <i>in silico</i>	47
4.1.1 <i>Docking</i> molecular	48
4.2 Estudos <i>in vivo</i>	48
4.2.1 Obtenção do material vegetal e preparação da FA II.....	48
4.3 Animais	49
4.4 Tratamento	49
4.5 Testes comportamentais	50
4.5.1 Teste Labirinto em Cruz Elevado (TLCE).....	50
4.5.2 Teste da Caixa Claro-Escuro (TCCE).....	51
4.5.3 Teste do Campo Aberto (TCA).....	51
4.5.4 Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)	52
4.5.5 Teste RotaRod	53
4.6 Análise estatística.....	54
5 RESULTADOS	55
5.1 Parâmetros farmacocinéticos de componentes da FA II (Bufotenina, DMT e Yuremamina) avaliados através do PreADMET	55
5.2 <i>Docking</i> molecular	59
5.3 Efeito da FA II no Teste do Labirinto em Cruz Elevado com camundongos C57BL6	75

5.4 Efeito da FA II no Teste da Caixa Claro-Escuro com camundongos C57BL6.....	77
5.5 Efeito da FA II no Teste do Campo Aberto com camundongos C57BL6.....	79
5.5 Efeito da FA II no Teste de Suspensão de Cauda com camundongos C57BL6.....	81
5.6 Efeito da FA II no Teste RotaRod com camundongos C57BL6.....	82
6 DISCUSSÃO	83
7 CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS.....	99

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 4,05% da população mundial possua um transtorno de ansiedade, equivalendo a 301 milhões de pessoas. A quantidade de pessoas afetadas aumentou em mais de 55% de 1990 a 2019. As métricas de transtorno de ansiedade demonstram um aumento contínuo na prevalência e incidência, de forma que Portugal apresenta maior prevalência (8.671 casos por 100.000), seguido pelo Brasil (7.993 casos por 100.000), Irã (7.537 casos), e Nova Zelândia (7.375 casos). Nesse sentido, as mulheres possuem 1,66 vezes mais probabilidade de serem afetadas pelos transtornos de ansiedade do que os homens, uma vez que a taxa de prevalência entre as mulheres é de 4.862 por 100.000 em comparação com 2.933 por 100.000 nos homens (Syed Fahad Javaid *et al.*, 2023; Brizon, Filipe Pivato, 2023).

A ansiedade é definida como antecipação de uma ameaça futura, com a probabilidade de uma incerta ocorrência. Consiste em um estado adaptativo e fisiológico, relevante evolutivamente, uma vez que permite aos organismos prevenir exposições a situações que podem ser prejudiciais. A ansiedade torna-se patológica quando os comportamentos de evitação e o medo sustentam-se e são perturbadores, apesar de ocorrer ausência de perigo ou perigo potencial. A etiologia dos transtornos de ansiedade é baseada em uma interação de fatores psicossociais e ambientais (como estresse, traumas e histórico familiar), e pode se associar a uma vulnerabilidade genética, que se manifesta em disfunções neurobiológicas e neuropsicológicas. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais, o DSM-5, os transtornos de ansiedade diferem do medo ou ansiedade normativos por serem excessivos ou persistirem além dos períodos apropriados ao desenvolvimento, normalmente perdurando por 6 meses ou mais (Nicolas *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2021).

Além da ansiedade, outro transtorno que afeta milhões de pessoas no mundo é a depressão. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 3,8% da população seja afetada pela depressão, abrangendo 5% dos adultos (4% presente entre os homens e 6% entre mulheres) e 5,7% dos adultos com idade maior que 60 anos. O transtorno psiquiátrico ocorre mundialmente em 280 milhões de pessoas. Assim como a ansiedade, a depressão é 50% mais prevalente em mulheres do que em homens, e mais de 700 mil pessoas perdem a vida ao cometer suicídio, classificando-a como a quarta principal causa de morte em jovens de 15 a 29 anos (World Health Organization, 2023).

A depressão é um transtorno psiquiátrico que ocorre em crianças, adolescentes e adultos, é reconhecidamente um problema de saúde pública e é evidenciada pelo comprometimento das atividades rotineiras e nos relacionamentos sociais. É um transtorno multifatorial, com alterações de humor, falta de autocuidado, desinteresse em geral, ansiedade, diminuição da capacidade de concentração, e entre outros sintomas. Possui fatores familiares, sociais, genéticos e psicológicos. Segundo o DSM-5, a depressão é categorizada como transtornos do humor, e de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), classifica-se como transtorno afetivo (Barroso, 2021; Fernandes *et al.*, 2018; Psiquiatria, 1995; Saúde, 1997).

As alternativas farmacológicas existentes para o tratamento da depressão e ansiedade são inúmeras. Apesar disso, cerca de um terço dos pacientes diagnosticados com estes transtornos não respondem à farmacoterapia convencional. Os diversos efeitos adversos e o tempo necessário para os primeiros ganhos clínicos representam desvantagens importantes. Os fármacos disponíveis para o tratamento da ansiedade consistem em medicamentos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos (BZDs), e os antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Entretanto, as vias moleculares responsáveis pela ansiedade em excesso não são completamente compreendidas, os medicamentos utilizados na terapêutica são mal direcionados, possuem efeitos adversos e eficácia variável. Os benzodiazepínicos, grupo de medicamentos mais prescrito para ansiedade, apresentam risco de tolerância e dependência, limitando sua utilização a longo prazo. O tratamento com antidepressivos apresenta efeitos adversos, como ganho de peso, disfunção sexual e alterações no sono, assim como morosidade para iniciar o efeito terapêutico (Duarte-Filho *et al.*, 2022; Koskinen; Hovatta, 2023; Cunha; Gandini, 2009).

Em virtude dos graves problemas relacionados ao uso de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos, há necessidade de buscar alternativas com menos efeitos adversos. Uma fonte conhecida está nos produtos naturais. Dentre estes, chamam a atenção os alcalóides indólicos, conhecidos como psicodélicos naturais. Na literatura existem trabalhos que demonstram que essas substâncias possuem efeito ansiolítico e antidepressivo. A *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir. (Jurema Preta), planta típica de áreas semi-áridas do Brasil, é uma leguminosa da subfamília *Mimosoideae*, utilizada, popularmente, por tribos indígenas e por comunidades adstritas dessas regiões para fins terapêuticos. No nordeste brasileiro, região onde predomina a vegetação da caatinga, a *M. tenuiflora* faz parte das plantas nativas e exóticas com potencialidades curativas, porém pouco estudadas. A composição fitoquímica desta planta possui diversas classes de

metabólitos secundários, dentre eles os alcalóides psicodélicos, como N,N-dimetiltriptamina (DMT), que se relaciona com alguma das principais atividades farmacológicas, como a antidepressiva, pois apresenta um potencial para o tratamento de transtornos que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) (De Araújo Cruz *et al.*, 2019; Emerson *et al.*, 2024; Sousa *et al.*, 2021; Barker, 2018).

Este trabalho, portanto, teve como objetivo avaliar o efeito ansiolítico e antidepressivo da fração alcaloídica II (FA II) proveniente do extrato da casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* em modelos pré-clínicos e *in sílico* para ansiedade e depressão com camundongos C57BL/6.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar o efeito ansiolítico e antidepressivo da fração alcaloídica II (FA II) obtido a partir da casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* em modelos *in sílico* e pré-clínicos de ansiedade e depressão em camundongos C57BL/6.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar, através de estudo de segurança *in sílico* como PreADMET, parâmetros farmacocinéticos, toxicocinéticos e toxicodinâmicos das principais moléculas encontradas na FA II;
- Realizar o *docking* molecular para prever a interação dos constituintes da FA II em receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A} e 5HT_{1B};
- Investigar efeito ansiolítico de FA II em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Labirinto em Cruz Elevado (TLCE);
- Analisar efeito ansiolítico da FA II em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste da Caixa Claro-Escuro (TCCE);
- Estudar efeito ansiolítico da FA II em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Campo Aberto (TCA);
- Averiguar o efeito antidepressivo da FA II em camundongos C57BL/6 submetidos ao teste de Suspensão Pela Cauda (TSC);
- Verificar se a FA II interfere na atividade locomotora dos camundongos C57BL/6 ao serem submetidos ao teste RotaRod.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Transtornos de ansiedade e depressão

Transtornos de ansiedade e depressão consistem nos problemas de saúde mental mais prevalentes no mundo, quando não tratados, associam-se a comprometimentos funcionais, como prejuízos nos relacionamentos sociais e familiares. Estes transtornos estão entre as 10 principais causas de doenças em todo o mundo, sendo a depressão a segunda e a ansiedade a quinta maior causa de anos perdidos devido à incapacidade (Zhang *et al.*, 2019).

Os transtornos de ansiedade são um grupo heterogêneo de transtornos mentais comum, que se caracterizam por medo excessivo, hiperexcitação e preocupação. Embora estes sejam caracterizados por sentimentos de ansiedade, a manifestação dos sintomas pode ser de diferentes formas, dependendo do subtipo do transtorno. Os subtipos podem ser transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, fobia social, fobias específicas, agorafobia e transtorno de ansiedade de separação. Os transtornos de ansiedade são comórbidos com outros transtornos mentais, incluindo depressão (Kandola *et al.*, 2018).

De acordo com o DSM-5, os transtornos de ansiedade diferem do medo ou ansiedade normativos por serem excessivos ou persistirem além dos períodos apropriados ao desenvolvimento. Salienta-se que a maioria destes transtornos ocorre com mais frequência em mulheres em relação aos homens, com proporção de aproximadamente 2:1. O diagnóstico é realizado pelo médico, e apenas ocorre quando os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de um medicamento ou substância, condição médica ou não são mais bem explicados por outro transtorno mental (American Psychiatric Association, 2013).

A ansiedade e o medo consistem em respostas normais a ameaças reais ou potenciais, no entanto, podem tornar-se frequentes, prolongados e excessivos, de maneira a prejudicar o funcionamento normal do organismo, e ocasionando a ansiedade patológica. Os transtornos de ansiedade são os transtornos mais comuns, com prevalência de aproximadamente 14%, e são tratados com medicamentos e/ou terapia cognitivo-comportamental (Koskinen; Hovatta, 2023).

A etiologia da ansiedade pode incluir estresse, condição física como diabetes ou outras comorbidades como depressão, fatores genéticos e fatores ambientais, como abuso de substâncias e abuso infantil. Os transtornos de ansiedade são heterogêneos, uma vez que os papéis relativos destes fatores serão distintos. Alguns tipos de transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico, aparentemente possuem uma base genética mais consolidada do que os

demais, no entanto, os genes reais não foram identificados. Os demais transtornos de ansiedade estão mais enraizados em situações estressantes da vida. Não está completamente elucidado por qual motivo as mulheres apresentam taxas mais elevadas em relação aos homens na maioria dos transtornos de ansiedade, embora algumas teorias tenham apontado um papel para os esteroides gonadais. Outros estudos acerca das respostas das mulheres ao estresse sugerem também que elas vivenciam uma gama maior de eventos estressantes em comparação com os homens. Pesquisas sugerem que, provavelmente, haja uma predisposição genética para o desenvolvimento de um transtorno ansioso. No entanto, os fatores de estresse exercem um papel importante, em graus variados. Os transtornos são afetados, de alguma forma, por sinais externos e pelo modo como são processados (Adwas, 2019).

Há evidências de que o TAG se caracterize por modificações anatômicas significativas no cérebro, em particular nas regiões relacionadas ao neurocircuito da ansiedade. O aumento do volume de matéria cinzenta na amígdala foi repetidamente achado em pacientes com este transtorno. O volume da amígdala direita aumentada em pacientes com TAG, principalmente em mulheres, de forma a indicar comprometimento da atenção. Volumes maiores do córtex pré-frontal e da amígdala foram observados em mulheres com este transtorno, sugerindo que estas modificações em específicas regiões da ansiedade podem se relacionar à predisposição sexual para o transtorno (Maron; Nutt, 2017).

O TAG e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) são doenças debilitantes e prevalentes que coexistem frequentemente, sendo assim, os critérios atuais para diagnóstico destes transtornos são demonstrados na Tabela 1. Em situações mais graves, o TAG pode se relacionar a comprometimento ocupacional e social, sintomas incapacitantes, alto risco de suicídio a baixa resposta ao tratamento. Em pacientes que possuem um episódio depressivo maior, os sintomas de ansiedade coexistentes (ou "depressão ansiosa") agravam a depressão, reduzem a qualidade de vida, tornam pior o comprometimento funcional e aumentam o fardo econômico. Apesar de existir eficazes tratamentos para o TAG, muitos pacientes não respondem, são incapazes de tolerá-los ou exibem sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido. Há tratamentos eficazes para a depressão ansiosa, no entanto, estes foram pesquisados em menor escala (Goodwin; Stein, 2021).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de acordo com o DSM-5 para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Transtorno de ansiedade generalizada	Transtorno depressivo maior
As características abaixo devem estar presentes para a realização do diagnóstico:	Pelo menos cinco dos sintomas abaixo devem estar presentes em quase todos os dias por um período de 2 semanas:
Excessiva ansiedade e preocupação com eventos que ocorreram na maioria dos dias por pelo menos 6 meses	Principais sintomas (≥ 1 necessário para o diagnóstico):
O paciente apresenta dificuldade em controlar a preocupação	Diminuição acentuada do interesse ou prazer em quase todas as atividades ou anedonia
A preocupação e ansiedade associam-se a pelo menos três dos seis sintomas abaixo (um sintoma apenas é necessário em crianças)	Sintomas adicionais:
Estar facilmente fadigado	Hipersonia ou insônia
Sensação de estar nervoso ou "nervoso"	Diminuição ou aumento do apetite ou perda de peso clinicamente significativa
Dificuldade de concentração	Perda de energia ou fadiga
Distúrbio do sono	Retardo psicomotor ou agitação
Tensão muscular	Diminuída capacidade de pensar ou concentrar-se, ou indecisão
A preocupação, a ansiedade ou os sintomas físicos que estão associados originam sofrimento significativo clinicamente ou comprometimento em áreas importantes do funcionamento	Ideação suicida ou pensamentos recorrentes de morte
A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental	Os sintomas não são devidos a uma doença ou fator médico/orgânico
A perturbação não ocorre devido aos efeitos fisiológicos de uma condição médica ou de uma substância	Os sintomas causam clinicamente sofrimento significativo ou comprometimento no funcionamento

Fonte: Adaptado de (American Psychiatric Association, 2013).

O DSM-V preconiza que, para que seja diagnosticada com TDM, uma pessoa deve apresentar ao menos 5 dos 9 sintomas a seguir por pelo menos duas semanas: prazer ou interesse diminuídos parcial ou integralmente nas atividades (anedonia), agitação ou retardo psicomotor, aumento ou perda de apetite, hipersonia ou insônia, perda de energia ou fadiga, culpa excessiva ou inadequada, sentimento de inutilidade, ideação suicida e capacidade diminuída de pensamento ou concentração. É necessário que o paciente apresente pelo menos um sintoma

central, como anedonia ou humor deprimido. Os portadores de TDM são caracterizados por meio de combinações de diferentes sintomas, uma vez que dois pacientes com o mesmo diagnóstico podem apresentar apenas um sintoma em comum. Sugere-se, então, o envolvimento de diversos sistemas neurológicos na manifestação da doença (American Psychiatric Association, 2013; Van Loo, 2012).

Globalmente, estima-se que 3,8% da população sofra de depressão, incluindo 5% dos adultos (4% entre homens e 6% entre mulheres), e 5,7% dos adultos com idade maior que 60 anos. Salienta-se que a depressão difere de mudanças regulares de humor e sentimentos acerca da vida cotidiana, de maneira que esta doença pode afetar diversos aspectos sociais, incluindo relacionamentos com a família e amigos. Este transtorno resulta de uma complexa interação de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Os tratamentos disponíveis atualmente consistem em medicamentoso, com os ISRSs, como a fluoxetina, e psicológico (World Health Organization, 2023).

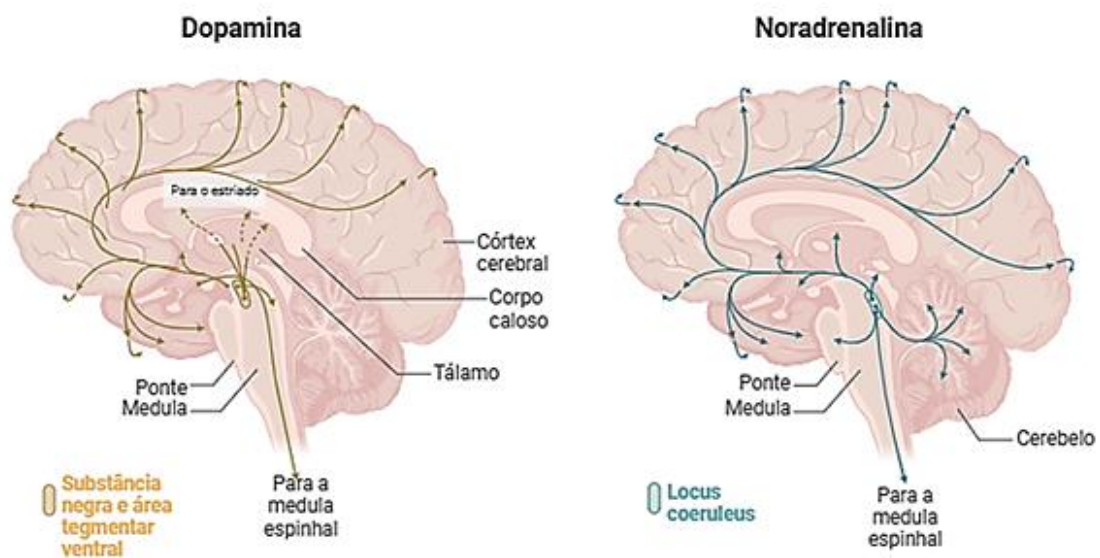
Em 1960, foi proposta a hipótese da serotonina, que desempenhou um avanço significativo na psiquiatria. Esta hipótese postulou que os transtornos de humor e ansiedade eram resultado de déficits nos níveis de serotonina (5-HT) no cérebro, uma vez que, geralmente, é aceito que os receptores serotoninérgicos estão localizados densamente nas áreas cerebrais responsáveis pela mediação de transtornos de humor e ansiedade, como o córtex pré-frontal. Com base nesta hipótese, os antidepressivos atuais são projetados para aumentar os níveis serotoninérgicos e reverter os transtornos psiquiátricos. No cenário científico, geralmente aceita-se que múltiplos fatores e combinações de ambiente, genética e outros sistemas biológicos (como os sistemas de dopamina [DA] e noradrenalina [NA]) podem também colaborar com estes transtornos (Lowe *et al.*, 2022).

Os primeiros estudos acerca da neuroquímica e neurobiologia da depressão foram iniciados devido aos efeitos farmacológicos adversos relacionados ao tratamento de outras doenças que possuíam a capacidade de alterar a biodisponibilidade de catecolaminas. A depleção de monoaminas ocasionada pelo tratamento com o anti-hipertensivo reserpina gerou sintomas depressivos em pacientes que não apresentavam, anteriormente à administração deste fármaco, transtorno depressivo. Dessa forma, sugeriu-se que a depleção de monoaminas consistia na alteração responsável pelo desenvolvimento da depressão. Com achados como este, pesquisadores iniciaram a descrição da teoria catecolinérgica que, com a progressão de pesquisas, denominou-se teoria, ou hipótese, monoaminérgica. Esta hipótese definiu a etiologia

da depressão como um déficit na neurotransmissão de monoaminas biológicas, como DA, NA e 5-HT, destacando o 5-HT, um neurotransmissor que possui relação direta com a regulação do humor (Perez-Caballero *et al.*, 2019; Ferrari; Villa, 2017; Coppen *et al.*, 1967).

A primeira hipótese da depressão, ou a hipótese da monoamina, propôs que os principais sintomas da depressão ocorrem devido a uma deficiência funcional dos transmissores monoaminérgicos, enquanto a mania é causada pelo excesso funcional destas monoaminas nas sinapses cerebrais críticas. Os pacientes tratados com iproniazida, composto sintetizado para o tratamento da tuberculose, ao contrário dos que foram tratados com o anti-hipertensivo reserpina, apresentaram euforia e comportamento hiperativo, devido ao aumento das concentrações cerebrais de NA e 5-HT, pela inibição da enzima metabólica monoamina oxidase (MAO). O NA é responsável por controlar a vigilância e 5-HT influenciar a ansiedade e irritabilidade. O comportamento compulsivo parece ser controlado por 5-HT, no entanto, compartilha com DA uma influência sobre sexo, agressão e apetite. DA e NA estão presentes em áreas como córtex, ponte, medula e cerebelo, conforme demonstrado na Figura 1. Estes neurotransmissores parecem afetar prazer e euforia, influenciando a motivação e a energia. A depressão pode resultar de disfunções nas áreas cerebrais como o hipocampo, córtex frontal e amígdala. Dessa forma, diferentes fatores podem gerar a uma disfunção nestas áreas, explicando a provável heterogeneidade da depressão (Brigitta, 2002).

Figura 1 - Distribuição dos neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos no cérebro humano.



Fonte: Adaptado de Biorender (2025).

3.2 Participação de serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA e glutamato nos transtornos de ansiedade e depressão

A serotonina (5-hidroxitriptamina), NA e DA são monoaminas biológicas que atuam como neurotransmissores. O SNC possui uma vasta quantidade de neurônios monoaminérgicos, responsáveis por modular diversas funções cerebrais. Os sistemas monoaminérgicos são responsáveis por sintomas comportamentais, como vigilância, humor, motivação, fadiga e agitação ou retardo psicomotor. As consequências comportamentais da depressão podem ser originadas da síntese, armazenamento ou liberação alteradas dos neurotransmissores, assim como da sensibilidade perturbada dos seus receptores ou funções de mensageiros subcelulares (Dean; Keshavan, 2017; Brigitta, 2002).

O 5-HT atua como um neurotransmissor monoaminérgico no SNC e sistema nervoso periférico (SNP). No SNC, há 5% de 5-HT, e no SNP, 95%. Os neurônios serotoninérgicos localizam-se em dois núcleos da rafe dorsal e mediana. No SNP, o 5-HT é sintetizado pelos neurônios intestinais e pelas células enterocromafins (EC) do sistema gastrointestinal (GI), e é responsável por desempenhar funções como hormônio, fatores autócrinos ou parácrinos. Os neurônios serotoninérgicos modulam funções como humor, apetite, percepção, agressão, ansiedade e processamento de recompensa. Também se associa à memória, cognição, aprendizagem, atenção, sexualidade, estabilidade respiratória, ciclos de sono-vigília e ritmos circadianos. Este neurotransmissor também regula moléculas de adesão celular, que influenciam a plasticidade neuronal em cérebros em desenvolvimento e adultos (Pourhamzeh *et al.*, 2021).

O 5-HT é sintetizado dentro dos núcleos do rafe e do tronco cerebral, que distribuíram projeções aferentes e eferentes por todo o cérebro. De acordo com as características estruturais, transducionais e operacionais, os receptores serotoninérgicos foram agrupados em sete famílias de receptores (5-HT₁ a 5-HT₇), incluindo 14 subtipos conhecidos e um transportador. Dos 14 receptores, possuem 13 receptores diferentes acoplados à proteína G e um receptor de canal iônico controlado por ligante, o 5-HT₃. Este neurotransmissor está relacionado a diversas funções fisiológicas como humor, interação social, comportamento sexual e alimentar e termorregulação. Distúrbios nesse sistema também estão associados a depressão grave, esquizofrenia e ansiedade, assim como enxaqueca e distúrbios neurodegenerativos (Beliveau *et al.*, 2016).

O 5-HT é um neurotransmissor essencial no SNC, o aumento da disponibilidade sináptica deste associa-se ao humor elevado e à diminuição da ansiedade. Isto configura a base de várias classes de antidepressivos, responsáveis por impedir a remoção do 5-HT do espaço sináptico, ao bloquear o transportador de serotonina (SERT). Em mamíferos, a serotonina é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), em que possuem duas isoformas expressas em tipos distintos de células no corpo. A Tph1 expressa-se, principalmente, nas ECs, células endócrinas intestinais especializadas, e por outros tipos de células não neuronais, como os adipócitos. O Tph2 expressa-se, principalmente, em neurônios dos núcleos da rafe do tronco encefálico e em um subconjunto de neurônios no sistema nervoso entérico (SNE). Pelo fato de o 5-HT não conseguir facilmente atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), os reservatórios central e periférico deste neurotransmissor são separados anatomicamente e, por consequência disso, agem de maneira diferente (Jones *et al.*, 2020).

Os efeitos do 5-HT são determinados pela interação com sete subtipo de receptores transmembrana (5-HT₁₋₇) no SNC e SNP, além das células não neuronais nos sistemas GI, sanguíneo e endócrino. Os 5-HTRs consistem em heterorreceptores expressos pós-sinápticamente em neurônios não serotoninérgicos. Os autorreceptores estão localizados pré-sinápticamente no corpo celular (5-HT_{1A}Rs) ou no terminal axônico (receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}) de neurônios serotoninérgicos, e são responsáveis por controlar a liberação de 5-HT. Por conta disso, justifica-se associar seus ligantes ao tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. Na depressão, a hipótese da serotonina relaciona-se à hipofunção de neurônios serotoninérgicos. Em pacientes com TDM, relata-se alteração de 5-HTRs, SERTs e a atividade excessiva de autorreceptores pré-sinápticos. A manutenção da meia-vida de 5-HT devido à utilização de ISRSs, ou outros antidepressivos, melhora os sintomas da depressão. Os SERTs removem o 5-HT livre da sinapse por meio de processos ativos de remoção e reciclagem. Polimorfismo no gene SERT se relacionam à depressão e transtornos de ansiedade. Locais específicos nos SERTs podem servir como alvo para ISRSs. Quando há baixa produção nos níveis de 5-HT, ou as bombas SERT trabalham mais rápido que o normal, os níveis sinápticos de 5-HT disponíveis diminuem (Pourhamzeh *et al.*, 2021).

Em relação aos receptores serotoninérgicos, o receptor 5-HT_{1A} é distribuído no SNC, presente em alta densidade no córtex cerebral, hipocampo, septo, amígdala e núcleo do rafe, podendo ser encontrado também no TGI. No cérebro, o receptor 5-HT_{1A} pode atuar como autorreceptor pré-sináptico, ao regular a liberação de serotonina, ou como receptor pós-

sináptico, de modo a influenciar funções neurofisiológicas como ansiedade e comportamento alimentar. Os agonistas parciais dos receptores 5-HT_{1A}, como a buspirona, são utilizados no tratamento de ansiedade e depressão, uma vez que modulam a atividade serotoninérgica reduzindo os sintomas ansiosos e depressivos (Blier; Ward, 2003; Pytliak *et al.*, 2011).

O receptor 5-HT_{2A} é expresso no cérebro, plaquetas, útero e sistema cardiovascular. No SNC, se encontra densamente presente no córtex e gânglios da base. No contexto psiquiátrico, o receptor 5-HT_{2A} está relacionado à modulação do humor e regulação da cognição. A ativação deste receptor está associada a efeitos de alucinógenos como o LSD, e bloqueio por antagonistas como mirtazapina e risperidona (antipsicótico), para o tratamento da depressão e esquizofrenia. Os receptores 5HT_{1B} estão localizados, predominantemente, no córtex frontal e estriado, gânglios da base, além de serem encontrados em artérias cerebrais e outros vasos sanguíneos. No SNC, desempenham função inibitória, modulando a liberação de 5-HT e DA. Também atuam como heterorreceptores, ao regular a liberação de neurotransmissores como acetilcolina, GABA, glutamato e noradrenalina. A ativação de 5HT_{1B} está associada a efeitos ansiolíticos e antidepressivos. O sumatriptano, agonista deste receptor, ao promover vasoconstrição cerebral, é utilizado para o tratamento da enxaqueca. Além disso, há a vortioxetina, utilizada no tratamento da depressão como agonista parcial do receptor 5HT_{1B}, assim como inibe a recaptação da serotonina (Pytliak *et al.*, 2011; Moreno; Moreno; Soares, 1999; Tiger *et al.*, 2018).

A DA consiste em um neurotransmissor presente no hipotálamo e na hipófise. É um substrato neurobiológico importante para recompensa, motivação, concentração, capacidade de sentir prazer e velocidade psicomotora, podendo cumprir função na modulação das emoções humanas. Em estudos, foi demonstrado que a atividade dopaminérgica está relacionada ao processamento depressivo e ansioso. Os comportamentos são associados à recompensa, hedônicos e motivados com o sistema DA mesolímbico. O comprometimento destas funções são características presentes em pacientes depressivos, além disso, o mau funcionamento dos neurônios DA pode ocasionar em sintomas depressivos, como perda de interesse e desesperança. A deficiência na função do receptor DA pode gerar falha na inibição do córtex pré-frontal para a amígdala, e induzir a hiperexcitabilidade da amígdala, resultando no aparecimento do medo e ansiedade patológica (Coppen, 1967; Liu; Zhao; Guo, 2018)

O sistema dopaminérgico possui um papel fundamental no SNC e SNP. Centralmente, a DA distribui-se no tronco cerebral na ponte e medula oblonga, assim como no prosencéfalo

(cobrindo amígdala, hipocampo, núcleo accumbens, caudado e putâmen). Este neurotransmissor regula condições emocionais e comportamentais juntamente aos outros neurotransmissores. Pacientes com ansiedade e depressão demonstram função anormal da DA central. O transportador de dopamina (DAT) está relacionado ao transporte de DA, para dentro ou para fora do neurônio, para controlar seus níveis na sinapse. Embora os exatos mecanismos pelos quais o DAT interfere na neurotransmissão mediada por DA em comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão ainda não sejam definidos totalmente, pesquisas fornecem evidência de que este transportador pode estar relacionado na fisiopatologia dos transtornos de humor (Bahi; Dreyer, 2019).

A DA é um precursor da NA e está relacionada à regulação do movimento, motivação e sentimento. É essencial na resposta comportamental aos estímulos ambientais. Uma anormalidade ou ausência do neurotransmissor se associará aos transtornos de ansiedade e depressão. A produção deficiente de DA ocasiona na diminuição da capacidade de resposta à estimulação do prazer. A depressão é associada frequentemente à diminuição da secreção de dopamina na fenda sináptica do núcleo accumbens ou na área tegmentar ventral, acarretando a diminuição da resposta a estímulos de prazer. Após a estimulação do prazer, a DA é produzida a partir da L-tirosina, que é convertida em L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) para formar DA por meio da enzima DOPA decarboxilase, ou L-aminoácido descarboxilase aromática, que é secretada e liga-se aos receptores de dopamina DR1, DR2, DR3, DR4 e DR5. A DA pode ser degradada pela MAO e pela catecol-O-metiltransferase (COMT) em ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e 3-metoxitiramina (3MT) (Fidianingsih *et al.*, 2019).

Em 1979, foi proposta a hipótese de que os sintomas depressivos eram causados pela diminuição da NA no SNC. A redução deste neurotransmissor está associada ao esgotamento de recursos afetivos positivos em pacientes depressivos, incluindo diminuição do prazer, felicidade, interesse, alerta, paixão e energia. Estes pacientes apresentam menor função de NA, causando anedonia, uma vez que os autorreceptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos hipersensíveis podem colaborar para a diminuição de liberação de NA e 5-HT. Foram observadas em estudos o aumento da ligação de ligantes agonistas em autorreceptores α_2 -adrenérgicos no corpo celular dos neurônios NA, sugerindo funções mais elevadas destes autorreceptores NA e, com isso, indicando uma menor neurotransmissão noradrenérgica em pacientes com depressão. Por outro lado, sintomas de ansiedade foram assumidos como originados pela hiperatividade de NA no SNC. Em condições de estresse, o fator liberador de corticotropina pode ativar a via de energia de NA no hipocampo, que libera NA, induzindo

vigília e sintomas de ansiedade. Pesquisadores também observaram concentrações elevadas de catecolaminas séricas em pacientes ansiosos, sugerindo o excesso de NA (Liu; Zhao; Guo, 2018).

Os três sistemas neurotransmissores monoaminérgicos possuem a capacidade de interagir mutuamente, de forma a desempenhar funções na regulação de diversas emoções humanas. Ansiedade e depressão podem ser ocasionadas diretamente pela disfunção em áreas cerebrais, como hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, ou por sistemas neurais modulados pelos neurotransmissores monoaminérgicos nessas regiões. Parte dos sintomas apresentados em pacientes ansiosos e depressivos pode estar relacionada a um sistema neurotransmissor, enquanto outros sintomas podem se relacionar a uma variedade de outros sistemas neurotransmissores. Um determinado medicamento pode melhorar o humor depressivo ao aumentar a função de processamento de informações em uma região cerebral, enquanto outro medicamento, com um mecanismo distinto, pode aliviar outros sintomas, como ansiedade, insônia ou deficiência de concentração, ao melhorar a função de processamento de informações em outras regiões do cérebro (Mayberg *et al.*, 1997; Steffens; Krishnan, 1998; Liu; Zhao; Guo, 2018).

O GABA (ácido-gama-aminobutírico) e o glutamato são, respectivamente, neurotransmissores inibitórios e excitatórios. Quando há uma interrupção de equilíbrio entre eles, ocorre uma série de transtornos psiquiátricos e neurológicos. Na depressão, foram relatadas a hipofunção do sistema GABAérgico e hiperfunção do sistema glutamatérgico (Benson *et al.*, 2015). A disfunção do sistema GABA também é associada a transtornos de ansiedade, em que moduladores positivos de receptores GABA geralmente possuem atividade ansiolítica, e moduladores negativos produzem efeitos similares aos ansiogênicos (Kalueff; Nutt, 2007).

O GABA é o mediador primário da transmissão inibitória do SNC em mamíferos. Ele dispõe de interações com outros neurotransmissores e age por meio de receptores ionotrópicos A e metabotrópicos do tipo B, que são alvo para moduladores endógenos e exógenos. Os receptores GABA-A inibem os neurônios e controlam a excitabilidade cerebral, e são canais iônicos controlados por ligantes compostos por cinco subunidades de oito famílias: α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ , ϵ , π , θ e ρ (1-3). A composição majoritária do receptor GABA-A é a $2\alpha, 2\beta, 1\gamma$ como a $\alpha 1, \beta 2, \gamma 2$ (em 40% de todos os receptores GABA-A em todo o cérebro) ou a $\alpha 2, \beta 3, \gamma 2$ (comum no sistema límbico, córtex cerebral e estriado, correspondendo a 20% dos receptores

GABA-A). A ligação do GABA abre um canal cloreto, parte da estrutura da proteína. Os receptores GABA-A possuem sítios de ligação para moduladores positivos, como barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol e esteroides. Ademais, há antagonistas GABA-A, agonistas inversos de benzodiazepínicos e bloqueadores de canais de cloreto, que constituem moduladores negativos dos receptores GABA-A (Kalueff; Nutt, 2007; Goldschen-Ohm, 2022; Thompson, 2023).

Já os receptores GABA-B são menos compreendidos, no entanto, acredita-se que estes modulem a geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios e a potenciação de longo prazo. São formados por duas subunidades, B1 e B2, em que cada uma possui sete elementos transmembranares que se juntam para a formação de heterodímeros, nos quais ambas as subunidades são necessárias para que o receptor seja funcional. A subunidade B1 é responsável por ligar os ligantes dentro do terminal N-terminal extracelular, e a B2 é responsável pelo tráfego do receptor e sua interação com a proteína G cognada. Os receptores GABA-B são encontrados pré e pós-sinapticamente (Kalueff; Nutt, 2007; Sanchez-Vives *et al.*, 2021; Evenseth; Gabrielsen; Sylte, 2020).

O glutamato consiste no principal neurotransmissor excitatório no SNC dos mamíferos. Possui um papel na potenciação neuronal de longo prazo, como um substrato molecular proposto para memória e aprendizado. O glutamato atua principalmente no pós-sináptico em três famílias de receptores ionotrópicos, em que estes possuem canais iônicos permeáveis a cátions, embora a permeabilidade relativa a sódio e cálcio possa variar de acordo com a família e a composição da subunidade do receptor (Platt, 2007).

As ações do glutamato são mediadas por subtipos de receptores ionotrópicos e metabotrópicos (famílias de proteínas iGluR e mGluR, respectivamente). Os iGluRs dependentes de ligante medeiam respostas sinápticas rápidas, e os mGluRs modulam lentamente a excitabilidade celular, assim como a neurotransmissão sináptica por meio de vias de sinalização de segundos mensageiros e sua interação com canais iônicos. Os mGluRs são distribuídos amplamente por todo o SNC e se localizam em locais sinápticos e extra-sinápticos discretos, em neurônios e na glia, em quase todas as regiões cerebrais. A diversidade ampla e a distribuição heterogênea de mGluRs oferece uma oportunidade para direcionamento seletivo de mGluRs individuais como estratégias novas de tratamento para transtornos psiquiátricos e neurológicos. Assim, pesquisas apontam que agonistas ou antagonistas para subtipos

específicos de mGluRs aliviam sintomas em vários transtornos do SNC, incluindo transtornos de ansiedade e depressão (Zoicas; Kornhuber, 2019).

O papel da noradrenalina em processos cognitivos é bem estabelecido, incluindo atenção, vigilância, aprendizado e memória. De modo que os sistemas noradrenérgicos contribuem para mudanças cognitivas e comportamentais resultantes de doenças neurológicas e psiquiátricas. A noradrenalina possui uma função excitatória por meio de adrenoreceptores $\alpha 1$ e β pós-sinápticos, e uma ação inibitória através, principalmente, dos adrenoreceptores $\alpha 2$ pré-sinápticos. A afinidade e distribuição dos adrenoreceptores são bastante variáveis. Os adrenoreceptores $\alpha 2$ são comuns nas áreas corticais pré-frontais, e a noradrenalina possui maior afinidade para estes, e afinidade menor para os adrenoreceptores $\alpha 1$ e β . Em consequência disso, os níveis moderados de noradrenalina envolvem receptores $\alpha 2$, enquanto níveis mais altos (por exemplo, liberados durante o estresse) envolvem os receptores $\alpha 1$ e β de menor afinidade. Isto medeia uma relação não linear entre a transmissão noradrenérgica e o desempenho, de modo a indicar que a resposta a uma entrada excitatória pode ser suprimida ou aumentada a depender do receptor em ação (Holland; Robbins; Rowe, 2021).

3.3 Medicamentos utilizados nos transtornos de ansiedade e depressão

O tratamento farmacológico da ansiedade e depressão consiste na utilização de fármacos antidepressivos (que possuem diversas classes disponíveis com mecanismos de ação distintos, mas ocasionam no aumento da NA, 5-HT e DA nas sinapses neuronais do SNC) e ansiolíticos (como os BZDs). Os antidepressivos são utilizados para o tratamento da ansiedade a longo prazo, uma vez que os efeitos terapêuticos começam a surgir apenas algumas semanas após o início do seu uso. A eficácia dos BZDs está demonstrada em tratamentos de curta duração, por apresentarem início de ação rápido (Van Der Weele *et al.*, 2009; Carvalho; Leite; Costa, 2021).

Os BZDs, uma classe de fármacos descoberta na década de 60, possuem cinco propriedades farmacológicas, sendo elas: ansiolítica, hipnótica, sedativa, relaxante muscular e anticonvulsivante. São fármacos de segunda linha para o tratamento de transtornos de ansiedade, devido à ausência de efeito antidepressivo e aos riscos provenientes dos efeitos tóxicos a longo prazo. Ao serem utilizados a curto prazo, proporcionam benefício ao paciente, no entanto, quando utilizados por um período maior que 40 dias, o paciente pode desenvolver tolerância, dependência e abstinência. As características farmacológicas associadas à lipossolubilidade alta e seu uso prolongado aumentam as chances de desenvolver dependência e abstinência. O mecanismo de ação dos BZDs relaciona-se ao aumento da transmissão do

GABA, principal neurotransmissor inibitório no SNC, abrindo os canais de cloreto de forma que as células sejam hiperpolarizadas, reduzindo sua excitabilidade e, assim, resultando nos efeitos psicotrópicos característicos (Rivera *et al.*, 2021; Silva; Silva; Guedes, 2022).

A potencialização gabaérgica causada por esta classe de medicamentos, reduz a renovação de neurotransmissores, incluindo os envolvidos na expressão emocional, como a NA e o 5-HT. Os locais de ação principais dos BZDs são a medula espinhal, em que medeiam o relaxamento muscular, o tronco cerebral e o cerebelo, causando ataxia, e as áreas límbicas e corticais relacionadas à experiência emocional e ao comportamento. A dependência também é acompanhada por alterações neurofarmacológicas, também envolvendo mecanismos dopaminérgicos. Geralmente, os BZDs são bem absorvidos por via oral. Depois de serem administrados por via intramuscular, variam em sua taxa de absorção, o diazepam, em particular, é absorvido de forma errática por esta via (Lader, 2011).

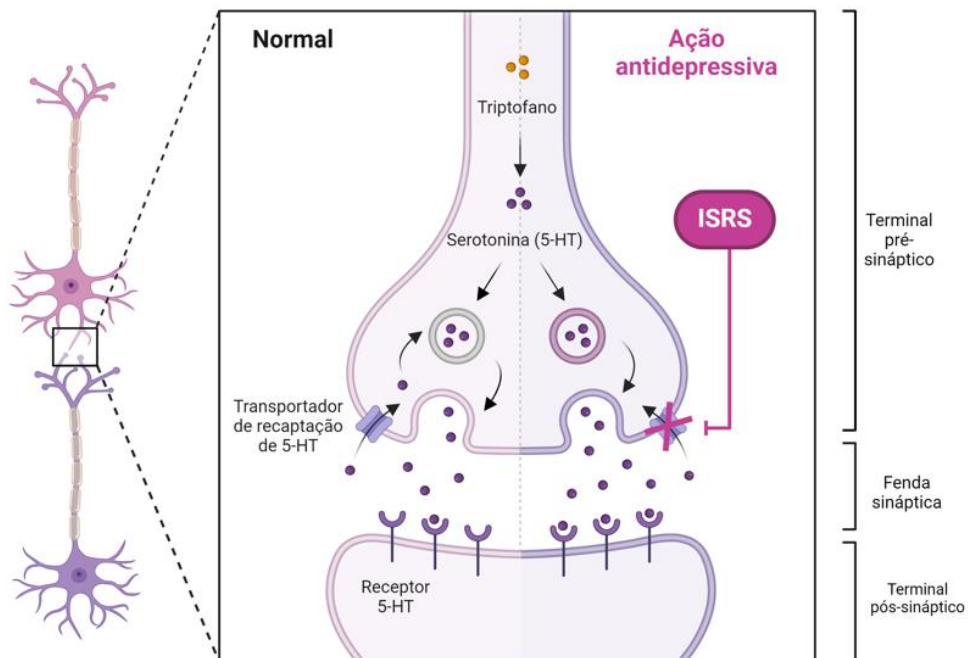
Os BZDs são hipnóticos utilizados amplamente, uma vez que apresentam maior índice terapêutico. Exemplos dessa classe de fármacos são Clonazepam, Diazepam, Alprazolam e Bromazepam. Quando estes medicamentos foram sintetizados, alcançaram grande popularidade devido à comprovada eficácia para o tratamento de distúrbios do sono, ansiedade, agressividade e convulsões, além de serem utilizados de forma adjuvante em outras condições clínicas, como relaxamento muscular e analgesia. A incidência baixa de depressão respiratória com BZDs ingeridos por via oral propiciou segurança e contribuiu para tornar a classe uma das mais prescritas no mundo. Entretanto, o uso prolongado se associou a uma gama extensa de efeitos adversos, aliado à fraca evidência de benefícios a longo prazo (Costa *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos documentados incluem declínio cognitivo, demência, transtornos psicomotores, sonolência diurna, tolerância e dependência, além de uma maior incidência de fraturas e quedas em idosos. Os medicamentos antidepressivos constituem tratamento de escolha para depressão e são eficazes também para o tratamento de sintomas ansiosos coexistentes. Entretanto, os efeitos benéficos dos antidepressivos geralmente aparecem após várias semanas, período em que os BZDs costumam ser prescritos, visando um alívio imediato dos sintomas. O benefício da combinação deste tratamento, no entanto, não se sustenta por um período maior que o de quatro semanas (Freire *et al.*, 2022).

O tratamento da depressão e ansiedade baseia-se na farmacoterapia de antidepressivos. As classes disponíveis consistem em inibidores da monoaminoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos, os ISRSs, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

(IRSN), entre outras. O mecanismo de ação dos ISRS consiste em inibir a proteína transportadora de serotonina no neurônio pré-sináptico, de forma a impedir a sua recaptação, ocasionando no aumento da concentração desta na fenda sináptica. Dessa forma, resulta em mais serotonina livre para que ocorra a transmissão de mensagens para as próximas células nervosas, conforme mostrado na Figura 2. Os ISRSs atuam seletivamente sobre a serotonina e não possuem ação sobre as catecolaminas dopamina e noradrenalina. Assim, influenciam no estado de humor e comportamental (Kam; Chang, 1997; Piga; Shima; Romanich, 2021; Gonçalves *et al.*, 2019).

Figura 2 - Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs).



Fonte: Adaptado de Biorender (2025).

Os ISRSs, utilizados para o tratamento de transtornos psiquiátricos, como TDM e TAG, são seletivos para a bomba de captação neuronal para 5-HT. Esta ação interfere em uma infinidade de receptores 5-HT pós-sinápticos específicos (como os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃), que, posteriormente, afetam uma infinidade de sistemas neurais. Os substratos biológicos, receptores e via para o 5-HT medeiam ações terapêuticas, assim como os efeitos adversos. O desenvolvimento de tolerância aos efeitos adversos pode ser explicado pela dessensibilização de receptores pós-sinápticos nas regiões cerebrais. Além disso, relata-se que aproximadamente um terço dos pacientes clínicos não respondem ao tratamento. Os efeitos adversos incluem náusea, anorexia e perda de peso, ansiedade, nervosismo, dor de cabeça,

distúrbios do movimento, disfunção sexual e síndrome serotoninérgica. Esta resulta da interação de dois ou mais fármacos que agem por meio de distintos mecanismos para potencializar os efeitos centrais do 5-HT nos receptores 5HT_{1A}, como os ISRSs juntamente com inibidores da MAO, no tronco cerebral e na medula espinhal. Com isso, o paciente pode apresentar alterações no estado mental, mioclonia, inquietação e diaforese. O tratamento consiste em descontinuar o medicamento suspeito e fornecer medidas de suporte (Vaswani; Linda; Ramesh, 2003; Pourhamzeh *et al.*, 2021).

Os IRSNs, são uma classe de inibidores seletivos da recaptação da 5-HT e da NA se ligam aos transportadores 5-HT e NA com variados níveis de potência e taxas de afinidade de ligação, ao contrário dos ISRS, a maioria desses antidepressivos possuem uma curva dose-resposta ascendente, em vez de plana. Um exemplo desta classe, a venlafaxina, é um inibidor fraco relativamente da captação de 5-HT e NA, possuindo uma diferença de 30 vezes na ligação dos dois transportadores. O medicamento possui uma progressão de dose, ligando-se com baixas doses predominantemente ao transportador 5-HT e, à medida que a dose aumenta, liga-se ao transportador NA. É metabolizada no metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV) pela CYP2D6, portanto, pode haver variações significativas interindividuais nos níveis sanguíneos e na resposta dependente das variações no metabolismo do CYP2D6. Possui meia vida curta, cerca de 5 horas, e a do metabólito da ODV de 12 horas. O composto original e o metabólito possuem baixa ligação às proteínas e nenhum deles inibe as enzimas CYP. Em baixas doses, é semelhante o perfil de efeitos adversos ao de um ISRS, apresentando diarreia, náuseas, fadiga ou sonolência e efeitos sexuais secundários (Shelton, 2018).

Os IMAO inibem a atividade da enzima MAO, que possui os subtipos A e B, relacionados ao metabolismo de 5-HT, NA e DA. São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, possuem início de ação entre 7 e 10 dias, mas pode levar de 4 a 8 semanas para o efeito terapêutico pleno. Possuem efeitos adversos como hipotensão ortostática grave, crise hipertensiva e estimulação simpática, como taquicardia e palpitação. Fenelzina, isocarboxazida e tranilcipromina são IMAOs não seletivos que se ligam irreversivelmente à MAO-A e MAO-B, aumentando a concentração de neurotransmissores no SNC e no sistema simpático, o que está relacionado à ação antidepressiva. As modificações nas características dos receptores produzidas pela administração crônica de IMAOs provavelmente se correlacionam melhor com a atividade antidepressiva, em comparação com o aumento na atividade do neurônio secundária ao aumento na concentração de neurotransmissores, o que pode explicar a demora no início da ação terapêutica. Inibidores seletivos da MAO-A (desamina 5-HT e NA), como a moclobemida,

e da MAO-B, como a selegilina, são reversíveis, mas apenas os da MAO-A têm ação antidepressiva significativa (Moreno; Moreno; Soares, 1999).

Os tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina entre outros) são os antidepressivos mais antigos. Para o início do efeito terapêutico, demoram aproximadamente de 2 a 4 semanas. São absorvidos rapidamente após administração por via oral e se ligam fortemente à albumina (90-95%). Apesar da absorção oral rápida, há uma demora para atingir os picos plasmáticos, uma vez que em pH ácido torna-se lenta a absorção, além de haver demora no esvaziamento gástrico como consequência dos efeitos anticolinérgicos e da circulação entero-hepática. A metabolização é hepática, apresentando diversos metabólitos ativos. A meia-vida varia entre 10 e 80 horas, dependendo do antidepressivo tricíclico. Estes bloqueiam a captação de aminas biogênicas (principalmente NA e 5-HT) pelas terminações nervosas por meio da competição pelo sítio de ligação da proteína transportadora. Também atuam em outros receptores, como os de histamina e serotonina, e os muscarínicos da acetilcolina. Por conta disso, apresentam efeitos indesejados como constipação intestinal, retenção urinária, xerostomia, taquicardia sinusal, agitação, depressão respiratória e convulsões em decorrência do bloqueio muscarínico, anticolinérgico (Fernandes *et al.*, 2006).

Outras estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão foram desenvolvidas direcionadas ao sistema glutamatérgico, como os receptores AMPA e NMDA; sistema GABAérgico, aos receptores GABA_A; receptores de glicocorticóides; receptores 5-HT e receptores de dopamina D2. Atualmente, os tratamentos disponíveis são eficazes apenas em metade dos pacientes com TDM, de maneira a revelar a natureza heterogênea e complexa do distúrbio que, possivelmente, envolve etiologias múltiplas. Desse modo, compreender o mecanismo multifacetado responsável pelo desenvolvimento da depressão é necessário para que haja o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Candela González-Arias *et al.*, 2023).

Os efeitos ansiolíticos dos antidepressivos possuem um período de latência que pode variar entre 2 e 4 semanas, e em alguns casos até 6 semanas. Além disso, os efeitos adversos podem ser mais evidentes durante as primeiras 2 semanas, e há a probabilidade da ocorrência de tremor inicial ou um aumento nos sintomas de ansiedade nesse período, podendo reduzir a adesão do paciente ao tratamento. Estes efeitos adversos podem ser reduzidos com a diminuição da dose inicial dos antidepressivos e, de acordo com a experiência clínica, a tolerabilidade pode diferir entre os pacientes e, por vezes ocorre que pacientes possam experimentar efeitos

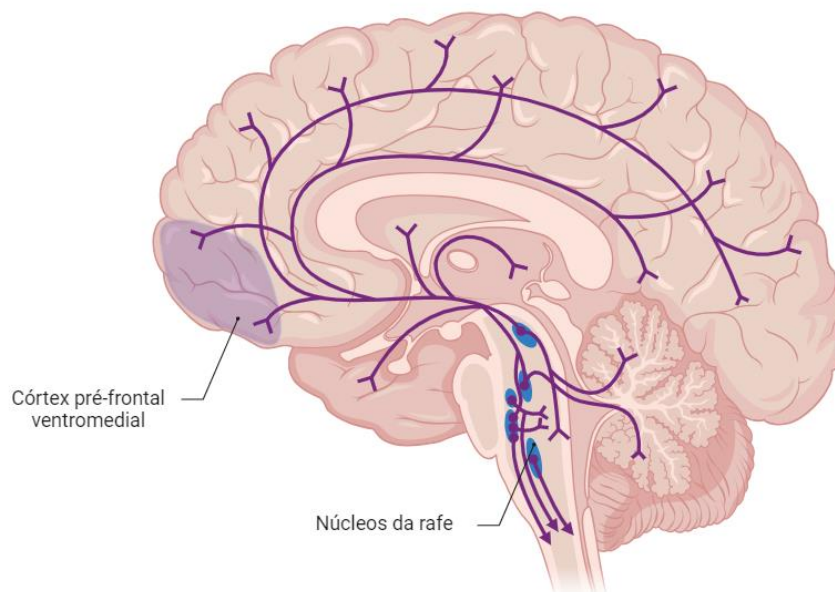
adversos em menor quantidade ao mudar de uma classe medicamentosa para outra (Lopes *et al.*, 2021).

3.4 Psicodélicos serotoninérgicos e seus efeitos na farmacoterapia dos transtornos de ansiedade e depressão

O termo “psicodélico” foi cunhado, em 1957, pelo psiquiatra britânico Humphry Osmond. Trata-se de um neologismo resultante da junção de *psique* (mente, alma, espírito, *self*, psiquismo) e *delos* (revelação, manifestação, visão). Psicodélicos consistem em uma classe farmacológica de psicotrópicos, em que as moléculas possuem afinidade por receptores presentes no SNC. O “renascimento psicodélico”, iniciado desde os anos 2000, remete aos estudos que eram realizados nas décadas de 60 e 70, e que foram contidos devido a políticas antidrogas, sobre potenciais terapêuticos de substâncias psicoativas. O renascimento da ciência psicodélica colabora em áreas como a neurociência e psiquiatria, em especial devido ao aumento dos investimentos em estudos clínicos e de eventos internacionais acerca da utilização terapêutica dos psicodélicos (Rodrigues, 2019; Lima; Marinho, 2023).

Os psicodélicos exercem seus efeitos psicoativos ao agirem como agonistas do receptor cortical 5-HT_{2A} no córtex pré-frontal (CPF). A distribuição da via serotoninérgica se encontra demonstrada na Figura 3. O receptor 5-HT_{2A} pertence à família do receptor acoplado à proteína G (GPCR). Ele é acoplado à proteína Gq/11, e a sua ativação ocasiona na hidrólise do fosfoinositídeo, resultando na formação de diacilglicerol e trifosfato de inositol, o que leva à mobilização do cálcio intracelular e, subsequentemente, despolarização da membrana. A ativação dos receptores serotoninérgicos no CPF lança uma cascata de modificações na conectividade a alterações no fluxo sanguíneo em várias regiões cerebrais, como no hipocampo, tálamo, amígdala, córtex temporal lateral e córtex cingulado, envolvidos no processamento emocional e percepção sensorial (Wojtas; Gołmbiowska, 2023).

Figura 3 - Distribuição da via serotoninérgica no cérebro humano.



Fonte: Adaptado de Biorender (2025).

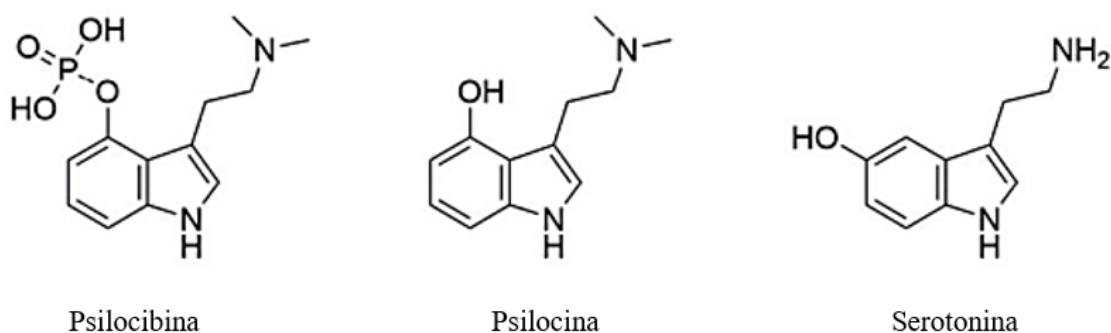
As drogas psicodélicas são classificadas em três classes: as triptaminas, como o DMT e seus derivados, psilocibina ([3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]di-hidrogenofosfato e seu metabólito psilocina (4-hidroxi- N,N-dimetiltriptamina ou 4-OH-DMT); as fenetilaminas (PEA), como o MDMA e semelhantes, como p-metoximetanfetamina (PMMA), mescalina e derivados, e as lisergamidas, como o LSD, que possuem atividade em receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos. De forma geral, os psicodélicos apresentam baixa toxicidade fisiológica, respostas psicológicas seguras e baixo potencial de dependência. Apresentam efeitos adversos relativamente menores em relação aos antidepressivos prescritos comumente. Produzem efeitos positivos e duradouros após uma dose/sessão de terapia, em oposto aos antidepressivos, que geralmente levam semanas para produzir efeitos terapêuticos. Entretanto, os psicodélicos não são isentos de riscos, uma vez que possuem alto potencial de abuso, em especial em ambientes recreativos (Lowe *et al.*, 2022).

Em meados do século XX, dois compostos orgânicos apareceram no Ocidente. Com o passar do tempo, estas afetariam a história política, social e cultural. A primeira destas moléculas foi uma invenção acidental da ciência, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), sintetizada por Albert Hofmann em 1938. Hofmann combinou o ácido lisérgico – alcalóide isolado da *Claviceps purpúrea* (ergot ou esporão do centeio), fungo presente nos grãos do centeio, com uma série de dietilamidas, produzindo compostos semissintéticos. Um destes,

recebeu a sigla LSD-25. Ele trabalhava para a farmacêutica suíça Sandoz, que procurava uma droga com capacidade para estimular a circulação, não um agente psicoativo. Cinco anos depois, ao ingerir por acidente uma quantidade minúscula do novo composto, ele percebeu seus efeitos psicodélicos. A segunda molécula consistia na psilocibina, produzida por um discreto cogumelo marrom (Rodrigues, 2019; Pollan, 2018).

A psilocibina, de acordo com a estrutura molecular demonstrada na Figura 4, é um alcalóide triptamina, encontrada em uma família de fungos formadores de cogumelos, que quando ingeridos podem causar alucinações. Os mais potentes são encontrados no gênero *Psilocybe*. Estudos nas décadas de 60 e 70 demonstraram que a psilocibina produz um estado alterado de consciência com subjetivos sintomas, como “alterações marcante na percepção, humor, pensamento e modificações na experiência de tempo e espaço”. A psilocibina, hoje, é um dos psicodélicos utilizados em estudos humanos para depressão e ansiedade, devido à sua relativa segurança e boa absorção. A estrutura da psilocibina, pró-fármaco da psilocina, é similar à do neurotransmissor 5-HT. Atua em receptores serotoninérgicos, responsáveis por causar alucinações (principalmente em receptores 5-HT_{2A} ou 5-HT_{2C}) e dopaminérgicos, inibe o transportador de serotonina, SERT, resultando em maiores concentrações de 5-HT na fenda sináptica (Geiger; Wurst; Daniels, 2018).

Figura 4 - Estrutura molecular da psilocibina, psilocina e do neurotransmissor 5-HT.



Fonte: Adaptado de (Geiger; Wurst; Daniels, 2018).

Após ingestão oral da psilocibina, os efeitos se iniciam por volta de 30 minutos, com pico plasmático atingido entre 80 e 105 minutos, com os efeitos subjetivos cessados após cerca de oito horas. O tempo de meia vida desta substância é por volta de 2,5 horas, e não há evidências de metabólitos tóxicos conhecidos. Psilocibina e psilocina são substâncias com atividade agonista predominante em receptores serotoninérgicos 5HT_{2A/C} e 5HT_{1A}. A

psilocibina em baixas doses (0,2 mg/kg) atuou como ansiolítico e antidepressivo em pacientes terminais com câncer sem efeitos colaterais significativos. A intoxicação por psilocibina inclui modificações na percepção (estados similares a sonhos, ilusões, alucinações), incluindo alterações na imagem corporal, desrealização, despersonalização, percepção prejudicada de espaço e tempo, ideias incomuns ou delírios, sintomas de ansiedade ou euforia. Neste momento, os sentimentos podem variar de êxtase e prazer até ansiedade (Tylš, 2014).

Conforme os estudos de Muttoni; Ardissino; John, (2019), estes revisam a utilização de psicodélicos como ayahuasca, psilocibina e LSD para o tratamento de ansiedade e depressão que são resistentes a tratamentos convencionais. Estes compostos mostraram efeitos antidepressivos e ansiolíticos imediatos e duradouros, que podem persistir por meses. Atuam principalmente como agonistas do receptor 5-HT_{2A}, de forma a promover alívio emocional, neuroplasticidade e a redução da hiperatividade da amígdala, que está relacionada a sintomas depressivos. Os efeitos adversos relatados foram transitórios e leves, como náusea e dor de cabeça, sendo bem tolerados.

3.5 N, N -dimetiltriptamina (DMT)

O DMT é o principal composto responsável pelos efeitos psicoativos de plantas com propriedades alucinógenas, como a Ayahuasca. O DMT foi classificado internacionalmente, apesar de estar presente no corpo humano, como uma droga controlada, seguindo a Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas, em 1971. Porém, com o renascimento dos estudos recentes na neuropsicofarmacologia a aplicação clínica deste composto está forçando uma releitura de seu proibicionismo. Os estudos são essenciais, uma vez que se observa a expansão na utilização para fins recreativos e religiosos (Rodrigues *et al.*, 2021; Gaujac, 2013).

O vinho da “jurema preta”, feito a partir da *M. tenuiflora*, provoca efeitos semelhantes aos da Ayahuasca, uma vez que também contém DMT na sua composição fitoquímica. Alguns estudos confirmam a presença de espécies vegetais, no vinho da jurema, como *Peganum harmala*, que possui alto teor de β -carbolinas. As β -carbolinas possuem uma função importante na preservação farmacológica e química do DMT (Emerson *et al.*, 2024).

O DMT, presente na casca da raiz da *M. tenuiflora*, atua como agonista serotoninérgico. Uma vez no SNC, e de maneira similar a outros alucinógenos como o LSD, o DMT possui a capacidade de ativar o receptor 5- HT_{2A}, que consiste em um receptor acoplado à proteína Gq, encontrado em áreas do cérebro de mamíferos, como o córtex e em áreas subcorticais, como o

tálamo, hipocampo, amígdala e estriado. As β -carbolinas harmina e harmalina são alcalóides indólicos com diversas atividades biológicas, que possuem um anel tricíclico indol de piridina, encontradas na *Peganum harmala* L., são inibidores da MAO, e agem em bebidas como a ayahuasca ou o vinho da jurema preta como um protetor, de forma a reduzir a metabolização de compostos como o DMT, prolongando sua cinética e, em consequência disso, viabilizando sua ação em receptores 5-HT_{2A} (Sousa *et al.*, 2021).

Uma bebida consumida em contexto religioso, a ayahuasca, tem recebido destaque, consiste em uma mistura feita a partir da videira amazônica *Banisteriopsis caapi*. Rica em alcalóides como DMT e β -carbolinas (principalmente harmina), possui a capacidade de produzir alterações na percepção e nos sentidos, além de possuir efeito antidepressivo rápido, demonstrado por meio de estudos clínicos em humanos. Os efeitos psicodélicos da ayahuasca são devido à atividade entre as β -carbolinas (inibidores enzimáticos - monoamina oxidases A e B - MAO-A e MAO-B) e o DMT. Por meio da inibição da MAO, o DMT pode atingir concentrações capazes de promover alterações no humor e no comportamento em humanos, uma vez que este composto possui baixa disponibilidade oral. Após ser absorvido, o DMT é rapidamente metabolizado pela MAO, no fígado e intestino, impedindo sua ação no SNC (Kaasik *et al.*, 2020).

O DMT pode ser inalado (fumo/vaporização) ou administrado de forma parenteral, pela via intramuscular ou intravenosamente como um bolus, resultando em uma duração curta de efeitos subjetivos. Quando administrado por via intravenosa (IV) em bolus, os efeitos subjetivos são iniciados em segundos, com pico de intensidade em 2-3 minutos, com efeitos significantes após cerca de 30 minutos. A administração IV de DMT permite um preciso controle na dosagem, o que torna a via de administração escolhida para investigar seus efeitos em humanos. O DMT tem ganhado visibilidade devido aos seus potenciais terapêuticos no tratamento de transtornos mentais, como a depressão (Luan *et al.*, 2023).

O DMT possui similaridade estrutural com o 5-HT, uma vez que ambos são sintetizados a partir do aminoácido essencial triptofano. Devido a isso, ele atua principalmente nos subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, mas também pode ligar-se a receptores de dopamina e acetilcolina. Estas interações resultam no efeito alucinógeno, além de causar outros sintomas como náuseas, vômitos, taquicardia e tremores. No processo de síntese da substância, ocorre a reação de descarboxilação do aminoácido por meio da enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC), formando a triptamina. Depois disso, a triptamina sofre ação de uma enzima, a

indoletila-mina-N-metiltransferase (INMT), responsável pela introdução de um grupamento metil na molécula de triptamina. Outro grupamento metil é introduzido à N-metiltriptamina, gerando a molécula N,N-di-metiltriptamina (Machado *et al.*, 2020).

3.6 *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir e sua composição química

O Brasil possui um território vasto e uma flora rica com potencial amplo de pesquisa em compostos a serem retirados de plantas nativas. A região nordeste possui uma acentuada cultura de utilização de plantas medicinais, no entanto, embora haja um conhecimento amplo acerca dessas espécies, um percentual baixo tem sido pesquisado. A Caatinga, bioma brasileiro, abrange 11% do território deste país, é lesado devido à escassez hídrica, além de preservação e de recursos, e com carência de pesquisas em etnobotânica. Há uma errônea concepção de que este bioma, pela insuficiência destes recursos hídricos, apresenta diminuição da biodiversidade, no entanto, mostra-se o oposto na realidade. Neste bioma há 619 espécies, de maneira a constituir um terço da riqueza do bioma e, nesse sentido, existem diversas espécies do gênero *Mimosa* e, entre elas, a *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. (Rodrigues, 2017; Magalhães, 2020; Santos *et al.*, 2022).

O gênero *Mimosa* possui um significativo status econômico na indústria cosmética. Os estudos fitoquímicos realizados neste gênero revelaram a presença de compostos como flavonoides, alcalóides fitoindólicos (yuremamina) e indólicos (como o DMT), antocianidinas, saponinas, esteroides, cumarinas, terpenoides e taninos. A maioria destes compostos pode ser obtida a partir de extratos da casca de caule, cerne e folhas. Este gênero possui diversas atividades farmacológicas, como antidepressiva, antimicrobiana, antiparasitária, antinociceptiva e antisséptica. Compostos podem ser encontrados, como flavonas, saponinas, alcalóides (Cunha; Silva, 2022).

A *M. tenuiflora*, também denominada como *Mimosa hostilis* (Mart.) Benth e *Acacia hostilis* Benth., conhecida popularmente como “jurema preta” e “calumbi” no Brasil. Esta planta é encontrada em Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe. Pertence à divisão taxonômica *Angiospermae*, clado Eurosídeas I, ordem Fabales, família *Fabaceae*, subfamília *Mimosoideae*, gênero *Mimosa* e espécie *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. É um arbusto/árvore comum que se propaga em áreas de florestas tropicais decíduas nas Américas, desde regiões sudeste do México até o norte da Venezuela e Brasil, onde cresce como vegetação secundária oportunista. É uma leguminosa arbórea que

possui alto teor de taninos, e é uma planta forrageira utilizada para alimentar pequenos ruminantes na caatinga no momento da estação seca (Cruz *et al.*, 2016; Carvalho, 2014).

A *M. tenuiflora*, como mostra na figura 5, pode atingir de 5 a 8m de altura e possui acúleos, no entanto, comumente encontra-se sem a presença de acúleos devido à variabilidade genética, apresenta casca de cor castanho-escuro, rugosa, longitudinalmente fendida e com abundante ramificação. Apresenta folhas divididas, com 15 a 33 pares de folíolos brilhantes, inflorescência em espigas com flores amarelas e pequenas. O fruto consiste em uma vagem pequena, de 2,5 a 5cm de comprimento, e as sementes são ovais, achatadas, e de cor castanho-claro. Esta planta foi identificada por Richard Evans Schultes, em 1993, e possuidora de um alcalóide denominado de nigerina, e hoje conhecido como DMT, uma substância que está presente em maior quantidade na casca da raiz, mas igualmente disponível na casca do tronco (Diego Sales Lucas *et al.*, 2022; Almeida; Assis; Silva, 2018).

Figura 5 - *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir: planta inteira.



Fonte: Adaptado de (Carvalho, 2014).

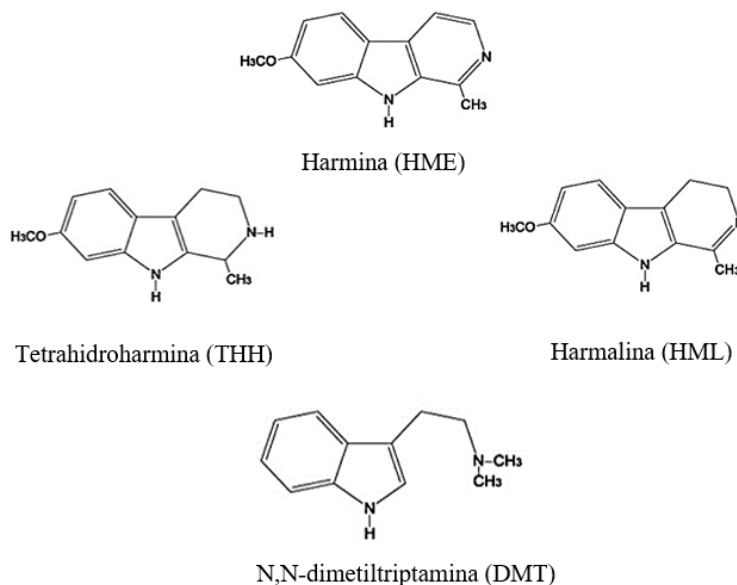
Os constituintes primários da classe de alcalóides são DMT e yuremamina, ambos são encontrados na casca do caule de *M. tenuiflora*, em que as técnicas Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (GC-MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) são utilizadas

comumente para a análise quantitativa e qualitativa do DMT posteriormente à sua extração. O DMT consiste no alcalóide indol responsável pelos efeitos alucinógenos e psicodélicos encontrados nos extratos da *M. tenuiflora*. Quando administrado por via oral, os efeitos psicoativos do DMT, são possivelmente facilitados e otimizados devido à associação com a yuremamina. Esta possui uma ligação de hidrogênio intramolecular que pode inibir a atividade da MAO, em que pode prevenir a degradação assim como preservar a biodisponibilidade oral do DMT. Esta sinérgica interação resulta nas propriedades alucinógenas da planta (Emerson *et al.*, 2024).

Com o renascimento das pesquisas com psicodélicos percebeu-se que preparações como a ayahuasca mostram-se promissoras como tratamento antidepressivo de rápido início em pacientes resistentes ao tratamento. Uma vez que a ayahuasca consiste em uma mistura feita por meio da decocção de duas plantas, mostra-se como uma justificativa plausível a utilização de extratos, como o proveniente da casca da raiz de *M. tenuiflora*, visto que esta apresenta, em sua composição, DMT em concentrações maiores do que a ayahuasca (Carhart-Harris; Goodwin, 2017; Palhano-Fontes *et al.*, 2018; Gaujac, 2013).

O vinho da jurema possui como matéria-prima principal a casca das raízes e caules da “jurema preta”, a *M. tenuiflora*, que consiste em um análogo da ayahuasca, consumido em rituais indígenas do Nordeste brasileiro, com efeitos semelhantes devido à presença de DMT e outros alcalóides como harmina (HME), harmalina (HML) e tetrahydroharmina (THH), sendo demonstrados na Figura 6. O estudo de Sousa *et al.*, (2024) identificou 13 compostos presentes no EEMt, oito pertencentes à classe das proantocianidinas tipo B, três alcaloides, um flavonol glicosilado e um derivado de diidrocalcona. A ingestão do vinho da jurema e sua interação com o organismo resulta em efeitos físicos e psíquicos, devido à presença do DMT, como distorção da percepção do tempo, forma, espaço, alucinações visuais, ideias delirantes de grandeza, despersonalização, midríase, taquicardia, hipertemia e aumento da pressão arterial (Duarte-Filho *et al.*, 2022; Almeida; Assis; Silva, 2018).

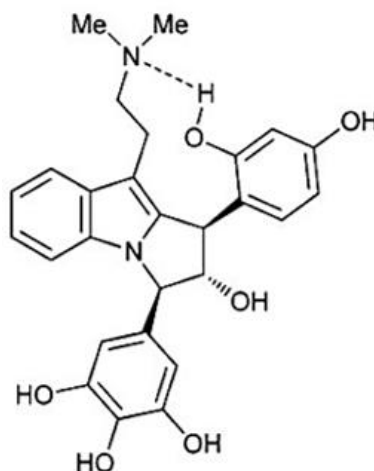
Figura 6 - Estruturas químicas dos alcalóides Harmina (HME); Tetrahydroharmina (THH); Harmalina (HML) e N,N-dimetiltriptamina (DMT).



Fonte: Adaptado de (Dos Santos; Hallak, 2020).

As comunidades afrodescendentes e indígenas do Nordeste do Brasil utilizam as raízes e as cascas dos ramos da *M. tenuiflora* que possui atividade psicoativa ocasionada pela presença do DMT. Em 1940, Lima (1946) pela primeira vez isolou o DMT como produto natural do vinho Jurema dos índios Pankarare, sintetizado posteriormente por Manske (1931). Estudos recentes sugerem a viabilidade de associar a atividade de inibição enzimática a compostos presentes na planta, como o alcalóide juremamina ou yuremamina, conforme demonstrado a estrutura molecular na Figura 7, que parece desempenhar um papel importante na atividade psicoativa natural da bebida (Savoldi; Roazzi; Clara, 2023).

Figura 7 - Estrutura molecular da Yuremamina.



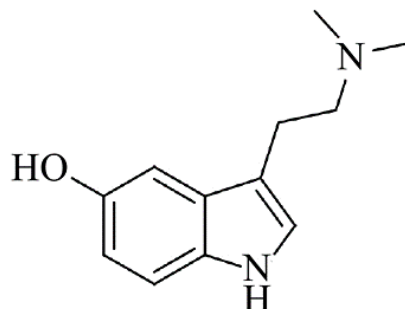
Fonte: Adaptado de (Calvert; Sperry, 2015).

A yuremamina consiste em um alcaloide indol, que foi caracterizado e isolado primeiramente a partir da casca do caule da *M. tenuiflora*. O mecanismo de ação ainda é pouco esclarecido. Apesar disso, sugere-se que o composto forme uma ligação de hidrogênio intramolecular responsável por inibir a MAO, protegendo do metabolismo desta enzima, de maneira a facilitar a atividade oral do DMT (Vepsäläinen *et al.*, 2005).

Na *M. tenuiflora*, os alcalóides, como DMT, são isolados a partir do MeOH e extratos brutos das folhas e sementes, assim como na casca da raiz. A yuremamina foi isolada a partir do extrato de MeOH das folhas. O gênero *Mimosa* apresentou, em diversas pesquisas, atividades farmacológicas como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, cicatrizante, antidepressiva, antiviral e afrodisíaca (Bezerra; Pinheiro; Lucena, 2021; Rizwan *et al.*, 2022).

Outro alcalóide psicodélico presente na *M. tenuiflora* é a bufotenina (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), conforme demonstrada a estrutura molecular na Figura 8, isolada da toxina de sapos *Bufo* sp., e tem sido aplicada em modelos experimentais de atividade de serotonina, com o objetivo de debater sobre sua natureza alucinógena. Além disso, a atividade de ligação da bufotenina nos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} está bem estabelecida, uma vez que se a bufotenina estiver presente em concentrações terapêuticas nestes receptores, a resposta neurológica deve espelhar à do LSD ou psilocibina. Correlacionando relações estrutura-atividade entre bufotenina e psilocibina, estas são hidroxiladas em pontos adjacentes no sistema de anel indol (Pinto *et al.*, 2024; McBride, 2000).

Figura 8 - Estrutura molecular da Bufotenina.



Fonte: Adaptado de (Zhao *et al.*, 2021).

Os derivados de DMT, 5-metoxi- N,N -dimetiltryptamina (5-MeO-DMT), e seu metabólito ativo, a bufotenina, apresentam propriedades alucinógenas após administração parenteral. Estes compostos foram rastreados há milhares de anos para seu uso em cerimônias na América Central e do Sul na forma de sementes trituradas denominadas como “Yopo”, e através das secreções da glândula parotóide do sapo do rio Colorado, o *Incilius alvarius* (Friedberg *et al.*, 2023).

4 METODOLOGIA

4.1 Estudos *in silico*

Os testes *in silico* foram baseados nos trabalhos publicados por Sousa *et al.*, (2024) e Ferreira *et al.*, (2024), que estabeleceram que os alcaloides encontrados na FA II são principalmente DMT, bufotenina e yuremamina. A partir disso, foram utilizados estes componentes para a realização deste estudo. A primeira etapa da pesquisa consistiu em buscar na literatura os compostos da FA II, utilizando como critério de inclusão possuir a estrutura química definida. Depois disso, foi realizado o desenho das moléculas e otimização para confecção das estruturas químicas em 2D através do software ACD/ChemSketch. Para avaliar as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, foi utilizado a plataforma PreADMET, disponível online no link (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). O PreADMET permite avaliar a absorção, distribuição, metabolização, excreção (ADME) e toxicidade das moléculas analisadas.

Os parâmetros farmacocinéticos estudados foram a BBB (penetração da barreira hematoencefálica), Caco2 (permeabilidade das células *in vitro* nm/s), CYP2C19 (inibição *in vitro* da CYP2C19), CYP2C9 (inibição *in vitro* da CYP 2C9), CYP2D6 (inibição *in vitro* da

CYP2D6), CYP2D6 (substrato CYP2D6 *in vitro*), CYP3A4 (inibição *in vitro* da CYP3A4), CYP3A4 (substrato CYP3A4 *in vitro*), HIA (absorção intestinal humana), PgP (inibição da P-glicoproteína *in vitro*) e *Plasma Protein Binding* (ligação às proteínas plasmáticas).

4.1.1 Docking molecular

Para os procedimentos de *docking*, as estruturas químicas da serotonina e dos ligantes foram desenhadas no software ACD/Labs ChemSketch, versão 2021, salvas no formato mol, e posteriormente otimizadas utilizando o campo de força molecular da Merck (MMFF94s) por meio do software Avogadro (Hanwell *et al.*, 2012), para a obtenção da conformação de menor energia. A representação bidimensional da serotonina e ligantes foram criadas com o software Marvin Sketch v.23.11 (<https://chemaxon.com/marvin>).

Os alvos de interesse foram escolhidos com base nas principais proteínas envolvidas no desenvolvimento da ansiedade e depressão. As proteínas selecionadas para os experimentos foram obtidas na plataforma Protein Data Bank (PDB), em formato pdb. Em seguida, foi realizada a preparação das estruturas proteicas utilizando o software Biovia Discovery Studio (<https://www.3ds.com/>), mediante remoção de águas, ligantes e cofatores presentes, bem como a obtenção das coordenadas do sítio ativo, que foram definidas mediante coordenadas quando presentes nas proteínas, e no caso de ausência, por meio de revisão de literatura.

Posteriormente, foi realizado o *docking* molecular com os programas AutoDock v1.5.7 (<https://autodock.scripps.edu/download-autodock4/>) (Morris *et al.*, 2009), onde as estruturas das proteínas e do ligante foram otimizadas, adicionando-se os hidrogênios polares e computando as cargas de Gasteiger. Após a preparação das proteínas e do ligante, foi feita a execução do *docking* molecular da serotonina e ligantes, e as proteínas alvo utilizando o programa AutoDock Vina 1.2.3 (2021) (<https://vina.scripps.edu/downloads/>) para obtenção dos respectivos valores de energias livres de interação, entre o ligante e os alvos, assim como as interações com os resíduos de aminoácidos (Trott; Olson, 2010).

4.2 Estudos *in vivo*

4.2.1 Obtenção do material vegetal e preparação da FA II

Coletou-se as cascas das raízes de *Mimosa tenuiflora* no município de Picos-PI (S 06° 59' 30", W 41° 08' 15", altitude 247 m) entre os meses de fevereiro/março de 2022. Identificou-se a espécie pela Botânica Profa. Dra. Gardene Maria de Sousa da Universidade Federal do Piauí – UFPI, em que a exsicata se encontra depositada no Herbário Graziela Barroso, Piauí,

Brasil, com o número de registro 3.253 e número do cadastro AAB530D no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen).

As cascas das raízes foram secas em estufa à temperatura controlada de 40°C. Seguidamente, triturou-se as cascas em moinho de facas (Marconi®). Depois disso, o material vegetal moído (1,3 kg) foi submetido à extração exaustiva com etanol (95,5%) à temperatura ambiente. Depois do processo de filtração, o extrato foi concentrado em evaporador rotativo e liofilizado, obtendo-se o extrato EEMt das cascas das raízes (400 g).

Uma alíquota de 80g do extrato foi suspensa em 750 mL de HCl 1%, agitada por 2h, filtrada e submetida a partição com hexano, fornecendo a fração hexânica das cascas das raízes (CR-FHex — 138,8 mg). Posteriormente, a fase solúvel foi submetida a partição com acetato de etila, fornecendo a fração acetato de etila (CR-FAcOEt — 15,0 g). Em seguida, a fração aquosa ácida foi alcalinizada com NH₄OH, obtendo-se a fração aquosa alcalina (pH 8). A fração aquosa alcalina foi submetida a extração com diclorometano, obtendo-se a fração alcaloídica I (FA I — 748,1 mg), seguida e extração com acetato de etila, fornecendo a fração alcaloídica II (FA II — 1,7 g), com concentração maior de N,N-dimetiltriptamina (DMT), a qual foi utilizada nos experimentos deste trabalho. Após isso, a fração aquosa alcalina foi neutralizada, retoevaporada e liofilizada. A FA II foi gentilmente cedida pelo Laboratório de Produtos Naturais (LPN) da UFPI.

4.3 Animais

Utilizou-se camundongos C57BL/6 fêmeas (n=8, 20-25g, 6 semanas de idade) provenientes do biotério da Universidade Federal do Piauí (UFPI) mantidos sob temperatura de 22±2 °C e ciclo claro/escuro de 12/12 horas (luzes acesas às 7h e desligadas às 19h). Os animais possuíram livre acesso à água filtrada e à ração. Todos os protocolos experimentais e procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (CEUA – UFPI) sob o registro nº 720/2022.

4.4 Tratamento

A FA II foi dissolvida em solução de NaCl 0,9% com DMSO 1%. As drogas foram preparadas imediatamente antes da utilização. O grupo controle negativo recebeu o veículo correspondente (NaCl 0,9%). No Teste do Labirinto em Cruz Elevado (TLCE), Teste da Caixa Claro-Escuro (TCCE), Teste do Campo Aberto (TCA), Teste de suspensão pela cauda (TSC) e RotaRod, foi administrado doses da FA II (3, 6 e 9 mg/kg) por via subcutânea (s.c.). No TCLE,

TCCE, TCA e RotaRod, o controle positivo recebeu Diazepam 5 mg/kg via intraperitoneal (i.p.). No TCS, o controle positivo recebeu Fluoxetina 20 mg/kg (via i.p.). Além disso, todas as drogas foram administradas 30 minutos antes da realização dos testes.

4.5 Testes comportamentais

4.5.1 Teste Labirinto em Cruz Elevado (TLCE)

O TLCE, conforme demonstrado na Figura 9, consiste em um equipamento com quatro braços elevados a 20cm do chão, com cada braço posicionado a 90° em relação aos adjacentes. Possui dois braços que são fechados com paredes altas (30 x 8 x 23,3 cm) e outros dois braços que são abertos (30 x 9 x 2,2 cm). É um modelo experimental para avaliar TAG e fobias específicas (Himanshu *et al.*, 2020). Conecta-se os braços abertos e fechados por meio de uma área central (7 x 9 cm). O chão do labirinto e as paredes dos braços fechados são em acrílico preto. Na realização do experimento, os animais foram colocados um a um na parte central do labirinto com a cabeça direcionada para um dos braços abertos (LISTER, 1987). Avaliou-se, durante 5 minutos, os parâmetros como número de entradas nos braços abertos e fechados e o tempo gasto nos braços abertos e fechados, em segundos (s). Definiu-se a entrada nos braços como todas as quatro patas do camundongo, tendo cruzado a linha divisória entre um braço e a área central. Entre um animal e outro, o equipamento foi limpo com álcool a 70%.

Figura 9 - Teste Labirinto em Cruz Elevado.



Fonte: Autoria Própria, 2025.

4.5.2 Teste da Caixa Claro-Escuro (TCCE)

A caixa claro-escuro, um teste elaborado por Crawley e Goodwin em 1980, consiste em um aparato com dois compartimentos, um claro (29 cm) e um escuro (25 cm), de dimensões (54 x 30 x 21,2 cm), com uma abertura central (5 x 5 cm) entre os dois compartimentos, conforme representado na Figura 10. Consiste em um modelo experimental para avaliar TAG e fobias específicas (Himanshu *et al.*, 2020). Baseia-se na aversão inata de roedores a áreas que são muito iluminadas e no comportamento exploratório espontâneo de roedores em respostas a leves estressores, sendo eles o ambiente novo e luz (Crawley; Goodwin, 1980). Os animais foram colocados um a um no centro do compartimento claro, com a cabeça direcionada para abertura para a parte escura. Durante 5 minutos, analisou-se os parâmetros comportamentais como tempo gasto nos compartimentos claro e escuro, número de transições entre os compartimentos e o tempo de latência em segundos (s). Entre um teste comportamental e outro, o equipamento foi limpo com álcool a 70%.

Figura 10 - Teste da Caixa Claro/Escuro.



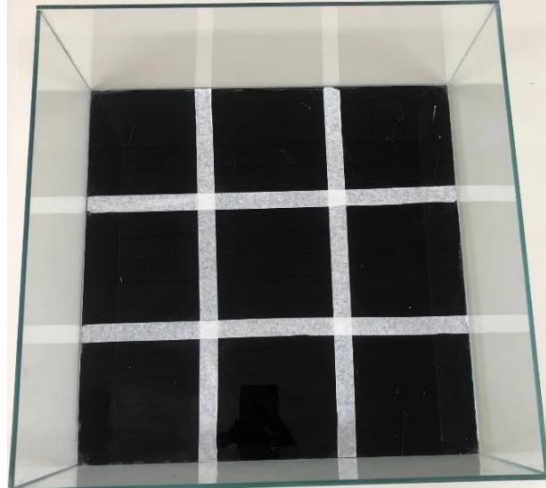
Fonte: Autoria Própria, 2025.

4.5.3 Teste do Campo Aberto (TCA)

O TCA, introduzido por Hall em 1934, conforme demonstrado na Figura 11, é utilizado para medir o comportamento de roedores. É um modelo experimental que avalia TAG, fobias específicas e transtorno do pânico (Himanshu *et al.*, 2020). Após trinta minutos da administração das substâncias, os animais foram colocados um a um em um aparato quadrangular, com medidas 40 x 40 x 12,5 cm, por um período de 5 minutos. Foram analisados,

no teste, os seguintes parâmetros: número de cruzamentos, número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*) e número de levantamentos (*rearing*). Entre um teste comportamental e outro, o equipamento foi limpo com álcool a 70%.

Figura 11 - Teste do Campo Aberto.



Fonte: Autoria Própria, 2025.

4.5.4 Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)

O TSC tem o objetivo de analisar a atividade antidepressiva em roedores. Com a realização deste teste, pode-se determinar o tempo, em segundos, em que um camundongo permanece imóvel em uma situação inevitável e desagradável. Os animais permanecem pendurados pela cauda, de cabeça para baixo, como demonstrado na Figura 12, com dificuldade de escapar, então, assumem uma postura imóvel (imobilidade). Utilizou-se um aparato de madeira, com medidas de 60 x 66,5 x 1,9 cm. O parâmetro avaliado consistiu no tempo em segundos em que os animais permaneceram imóveis (imobilidade) durante 6 minutos em que foram submetidos no teste. Entre um teste comportamental e outro, o equipamento foi limpo com álcool a 70%.

Figura 12 - Teste de Suspensão de Cauda.



Fonte: Autoria Própria, 2025.

4.5.5 Teste RotaRod

O RotaRod consiste em uma caixa de acrílico dividida em quatro compartimentos com um eixo giratório entre eles (Dunham; Miya, 1957). Após a administração das substâncias, um animal por vez foi posicionado com as quatro patas apoiadas sobre a barra giratória, de acordo com o demonstrado na Figura 13, que possui 20 cm de altura da base, a uma rotação de 16 rpm. Após isso, durante um período de 3 minutos, foram averiguados os parâmetros de tempo de permanência dos camundongos, em segundos, na barra giratória e o número de quedas. Ao finalizar o experimento com cada animal, o aparelho foi limpo com álcool a 70%.

Figura 13 - Teste RotaRod.



Fonte: Autoria Própria, 2025.

4.6 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.), e os dados foram analisados pela análise de variância (ANOVA) seguido por Dunnett's como post hoc test pelo prisma GraphPad (versão 8.0). Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Parâmetros farmacocinéticos de componentes da FA II (Bufotenina, DMT e Yuremamina) avaliados através do PreADMET

Tabela 2 - Verificação dos parâmetros farmacocinéticos dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.

MÉTODO	BBB	Caco2 (nm/s)	HIA (%)	PPB (%)	PGP
Bufotenina	4,462	5,660	89,469	12,548	NÃO
N,N-Dimetiltriptamina	8,233	56,974	96,591	24,097	NÃO
Yuremamina	0,771	14,376	85,075	96,950	NÃO

Legenda: *Blood Brain Barrier* (BBB): Barreira Hematoencefálica; Caco2: Células Epiteliais/barreira cutânea; *HA*: Absorção Intestinal; *Plasma Protein Binding* (PPB): Ligação às proteínas plasmáticas; PGP: Inibição da Glicoproteína P. Na classificação da passagem de moléculas pela BHE, tem-se os valores: >2,0, (atravessa livremente), entre 0,1 e 2,0 (atravessa de forma moderada), <0,1 (atravessa de forma reduzida), ou não atravessa. As pesquisas farmacocinéticas dispõem da seguinte classificação em relação à permeabilidade em células Caco2: > 70 nm/sec: alta permeabilidade, 4-70 nm/sec: média permeabilidade, <4nm/sec: baixa permeabilidade. Para o parâmetro de absorção intestinal, os valores entre 0% e 20% é considerada baixa a absorção intestinal, entre 20% e 70% é moderada e >70% é elevada. No parâmetro de ligação às proteínas plasmáticas, os fármacos com taxa alta de ligação dispõem de valores >75%. A inibição da PGP resulta em uma melhor biodisponibilidade do fármaco. **Fonte:** PREADMET, 2025.

Os constituintes da classe de alcalóides são DMT, yuremamina e bufotenina, encontrados na casca do caule de *M. tenuiflora* (Pinto *et al.*, 2024). Por conta disso, foram averiguados os parâmetros *in silico* a partir destas três moléculas. De acordo com resultados obtidos pela plataforma PreADMET e apresentados na Tabela 2, observa-se que a Bufotenina (4,462) e o DMT (8,233) atravessam livremente a BHE. E a Yuremamina (0,771) atravessa de forma moderada. Apresentaram média permeabilidade nas células Caco2, a Bufotenina (5,660), o DMT (56,974) e a Yuremamina (14,376) apresentaram média permeabilidade nas células Caco2. Também apresentaram valores superiores a 70%, possuindo elevada absorção intestinal, ao observar os valores da Bufotenina (89,469%), DMT (96,591%) e Yuremamina (85,075%). Os valores de PPB da Bufotenina (12,548%) e do DMT (24,097%) demonstraram uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, dispondo de frações livres maiores. Já a Yuremamina (96,950%) possui elevada ligação às proteínas plasmáticas.

Tabela 3 - Verificação de citocromos que são responsáveis pelo metabolismo e inibição dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.

MÉTODO	CYP3A4 metabolização	CYP3A4 inibição	CYP2C19 inibição	CYP2C9 inibição	CYP2D6 metabolização	CYP2D6 Inibição
Bufotenina	+/-	-	-	-	+	+
N,N-Dimetiltriptamina	+/-	-	-	-	+	+
Yuremamina	+	+	-	+	+/-	+

Legenda: [+] Inibidor/Metabolizado; [-] Não Inibidor/Não Metabolizado; [+/-] Atividade fraca.

Fonte: PREADMET, 2025.

De acordo com a Tabela 3, a Bufotenina e o DMT são um substrato fraco da CYP3A4, não possuem atividade inibitória para CYP3A4, logo, estas moléculas dispõem de menos interações farmacológicas. Estas mesmas moléculas não possuem atividade inibitória para CYP2C19 e CYP2C9 e inibem CYP2D6, além de serem substrato para CYP2D6. Já a Yuremamina é substrato para CYP3A4, possui atividade inibitória para CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6. Não possui atividade inibitória para CYP2C19 e é um substrato fraco para CYP2D6.

Tabela 4 - Verificação da carcinogenicidade em camundongos/ratos e inibição do hERG dos compostos presentes na FA II, de acordo com o PreADMET.

MÉTODO	Carcinogenicidade em camundongos	Carcinogenicidade em ratos	Inibição do hERG
Bufotenina	-	-	**
N,N-Dimetiltriptamina	-	-	**
Yuremamina	-	+	***

Legenda: [-] Não carcinogênico; [+] Carcinogênico; [*] Risco Baixo; [**] Risco Médio; [***] Risco Alto. **Fonte:** PREADMET, 2025.

De acordo com o demonstrado na Tabela 4, a Bufotenina, DMT e a Yuremamina apresentaram resultados negativos para o potencial de carcinogenicidade em camundongos. Para ratos, apenas a Yuremamina apresentou potencial de carcinogenicidade, os demais compostos apresentaram resultados negativos para este parâmetro. Para a predição da inibição do hERG, a Bufotenina e o DMT apresentaram risco médio, e apenas a Yuremamina apresentou alto risco na predição

Tabela 5 - Verificação da presença de mutagenicidade dos compostos da FA II nas cepas TA1535 e TA100 (na presença e ausência da fração S9), de acordo com o PreADMET.

MÉTODO	TA1535 (+S9)	TA1535 (-S9)	TA100 (+S9)	TA100 (-S9)
Bufotenina	-	-	-	-
N,N-Dimetiltriptamina	-	-	-	-
Yuremamina	-	+	-	-

Legenda: [-] Negativo; [+] Positivo. **Fonte:** PREADMET, 2025.

Para análise da mutagenicidade dos compostos presentes na FA II, de acordo com o apresentado na Tabela 5, a Bufotenina, DMT e Yuremamina obtiveram resultados negativos para a presença de mutagenicidade na cepa TA1535, com a presença da fração +S9 (TA1535 +S9), na cepa TA100, com presença da +S9 (TA100 +S9) e ausência da fração S9 (TA100 - S9). Na cepa com ausência da fração S9 (TA 1535 -S9), apenas a Yuremamina dispôs de resultados positivos para presença de mutagenicidade.

5.2 Docking molecular

Realizou-se o *docking* molecular com a finalidade de exibir o perfil de interação dos compostos da FA II (Bufotenina, DMT e Yuremamina) com os resíduos dos principais alvos moleculares envolvidos na ansiedade e depressão. Os alvos moleculares foram simulados computacionalmente, para avaliar as interações intermoleculares entre Bufotenina, DMT e Yuremamina e os alvos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}. As interações dos compostos da FA II com cada alvo são representadas nas Figuras 14-25.

Os métodos de *docking* molecular, geralmente, utilizam funções de pontuação com base na energia, de modo a procurar identificar conformações do ligante com energia mais favorável quando complexada ao alvo. Dessa maneira, a função do *docking* molecular é encontrar o modo de ligação do ligante com menor energia. A técnica oferece uma valiosa ferramenta para avaliar a interação entre uma molécula pequena e uma proteína em nível atômico. Isto possibilita a caracterização detalhada do comportamento de pequenos compostos no sítio de ligação proteínas-alvo, de forma a contribuir para a elucidação de processos bioquímicos fundamentais (Thomsen; Christensen, 2006; Agu *et al.*, 2023). Os valores de energias obtidos estão presentes nas Tabelas 6, 7 e 8. É possível observar que todas as ligações ocorreram de forma espontânea, considerando os valores negativos das energias.

Tabela 6 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT_{1A}.

Serotonina	Bufotenina	DMT	Yuremamina
-6,021	-6,417	-6,262	-7,604
-5,971	-6,362	-6,240	-7,524
-5,959	-6,131	-6,203	-7,487
-5,884	-6,123	-6,201	-7,447
-5,790	-6,121	-6,113	-7,423
-5,754	-6,112	-5,966	-7,375
-5,735	-6,106	-5,924	-7,362
-5,716	-6,093	-5,917	-7,273
-5,677	-6,006	-5,833	-7,039

Legenda: A afinidade é dada em Kcal/mol. Em negrito está destacado o menor valor de energia livre para os ligantes 5HT_{1A}. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

Tabela 7 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT_{2A}.

Serotonina	Bufotenina	DMT	Yuremamina
-6,92	-7,198	-7,238	-8,033
-6,873	-7,164	-7,132	-7,427
-6,859	-7,047	-6,969	-7,383
-6,706	-6,739	-6,871	-7,15
-6,489	-6,739	-6,786	-7,009
-6,305	-6,626	-6,669	-6,976
-6,288	-6,573	-6,637	-6,855
-6,165	-6,56	-6,616	-6,848
-6,092	-6,553	-6,45	-6,678

Legenda: A afinidade é dada em Kcal/mol. Em negrito está destacado o menor valor de energia livre para os ligantes 5HT_{2A}. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

Tabela 8 - Valores de energias obtidos para o alvo 5HT_{1B}.

Serotonina	Bufotenina	DMT	Yuremamina
-6,406	-6,662	-6,442	-10,93
-6,4	-6,606	-6,435	-10,37
-6,299	-6,498	-6,323	-10,16
-6,259	-6,496	-6,289	-10,1
-6,248	-6,469	-6,269	-10
-6,19	-6,319	-6,214	-9,857
-6,136	-6,26	-6,164	-9,524
-5,967	-6,249	-6,06	-9,411
-5,906	-6,235	-6,001	-9,078

Legenda: A afinidade é dada em Kcal/mol. Em negrito está destacado o menor valor de energia livre para os ligantes 5HT_{1B}. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A serotonina, conforme demonstrado na Figura 14, mostrou-se capaz de interagir com o receptor 5HT_{1A}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Ser199, Ala365, Phe362, Asn386, Ile124, Asp116 e Tyr390. Também ocorre uma ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Thr121, uma ligação desfavorável aceptor-aceptor com o resíduo Val117, uma ligação pi-pi T-shaped com o resíduo Phe361 e ligação pi-alquil com os resíduos Ile189, Ala203 e Cys120.

Figura 14 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT_{1A}.

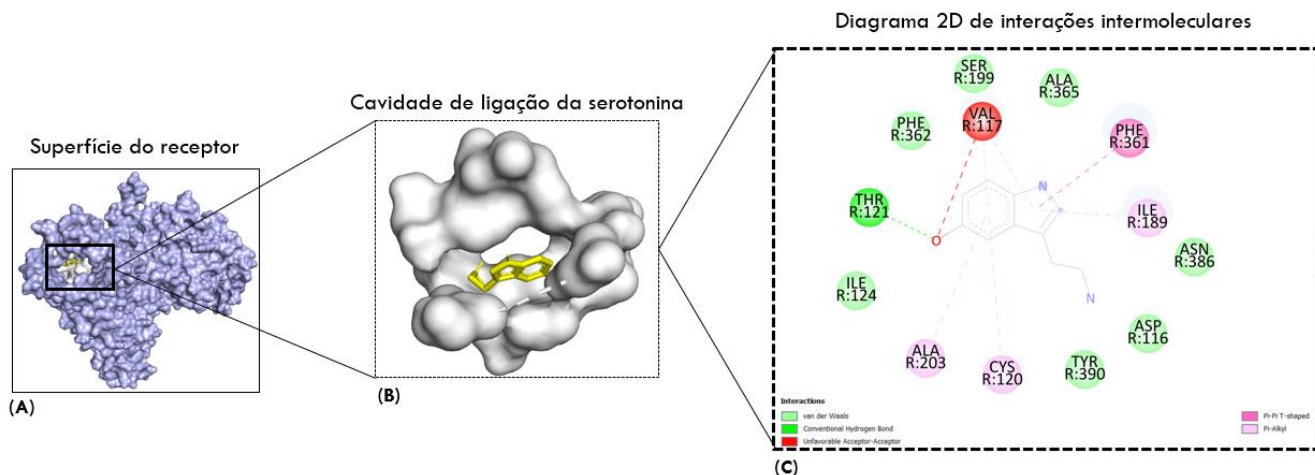


Figura 14. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} está demonstrado na cor azul. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com serotonina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da serotonina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A Bufotenina, conforme demonstrado na Figura 15, também foi capaz de interagir com o receptor 5HT_{1A}, por meio de ligação de hidrogênio com os resíduos de Val117 e Ala365, uma ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Ser199, e ligações do tipo van der Waals com os resíduos Thr121, Ile167, Ile189, Pro369, Thr196, Lys191, Tyr195, Ser190, Phe361 e Asp116. Também há ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Phe362 e pi-alkyl com os resíduos Ala203 e Cys120.

Figura 15 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT_{1A}.

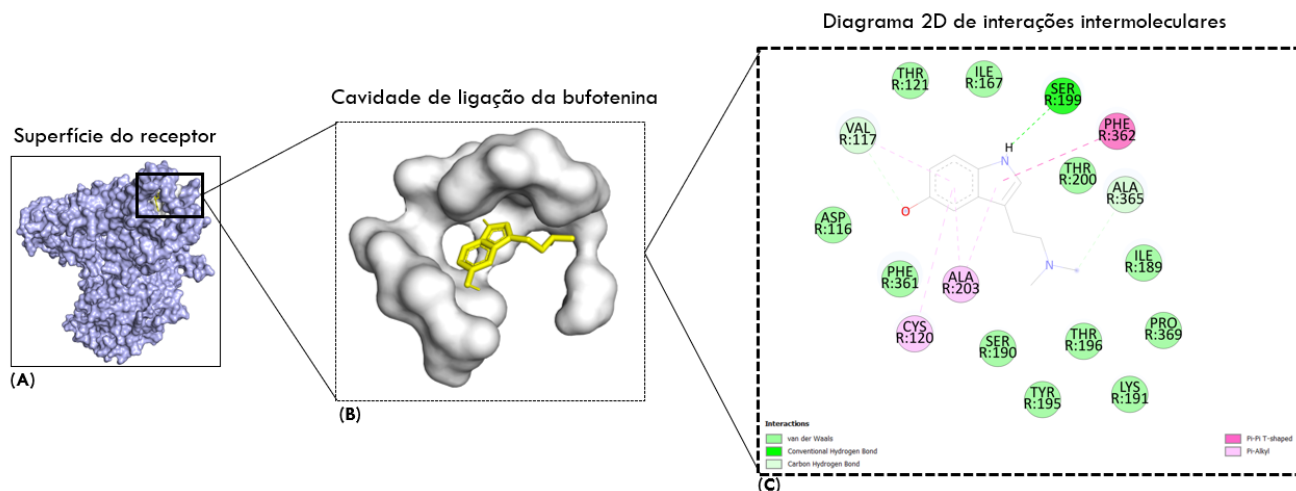


Figura 15. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} está demonstrado na cor azul. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com bufotenina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da bufotenina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

O DMT, conforme demonstrado na Figura 16, foi capaz de interagir com o receptor 5HT_{1A}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Tyr195, Phe361, Ser190, Thr196, Pro369, Lys191, Ile189, Thr121, Ile167 e Thr200, por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Ser199, e por meio de ligação de hidrogênio com o resíduo Ala365. Também há ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Phe362 e pi-alkyl com os resíduos Ala203, Cys120 e Val117.

Figura 16 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT_{1A}.

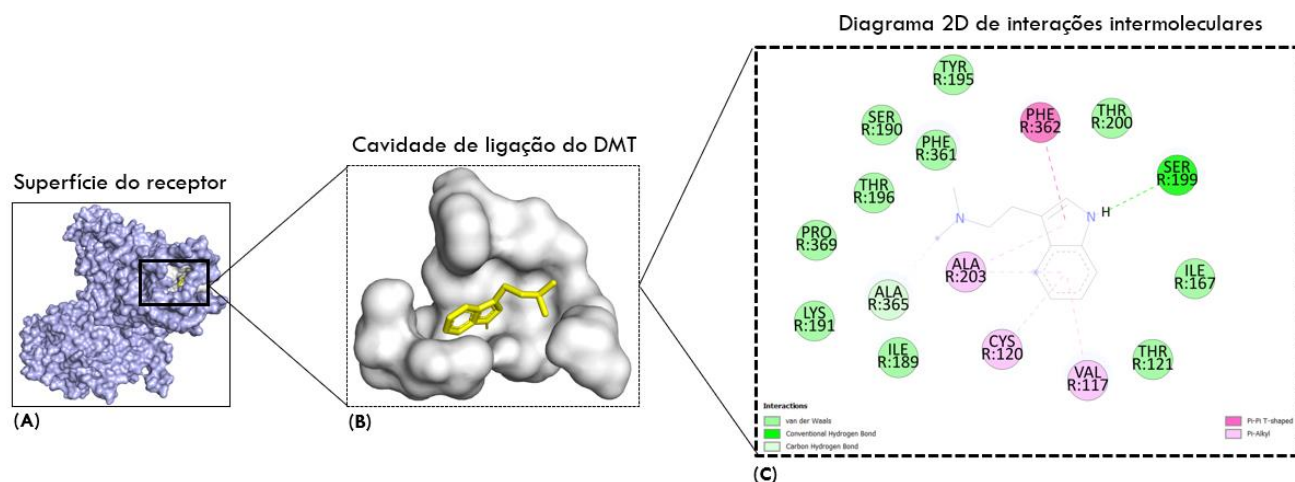


Figura 16. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} está demonstrado na cor azul. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com DMT (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D do DMT pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A Yuremamina, conforme demonstrado na Figura 17, demonstrou ser capaz de interagir com o receptor 5HT_{1A}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Lys101, Ala383, Phe112, Ala93, Trp387, Gly382, Val364, Leu368 e Met377. Também interagiu por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Asn100, Gln97, Tyr390 e Asn386, e por meio de ligação de hidrogênio com o resíduo Thr379. Também há ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Tyr96.

Figura 17 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT_{1A}.

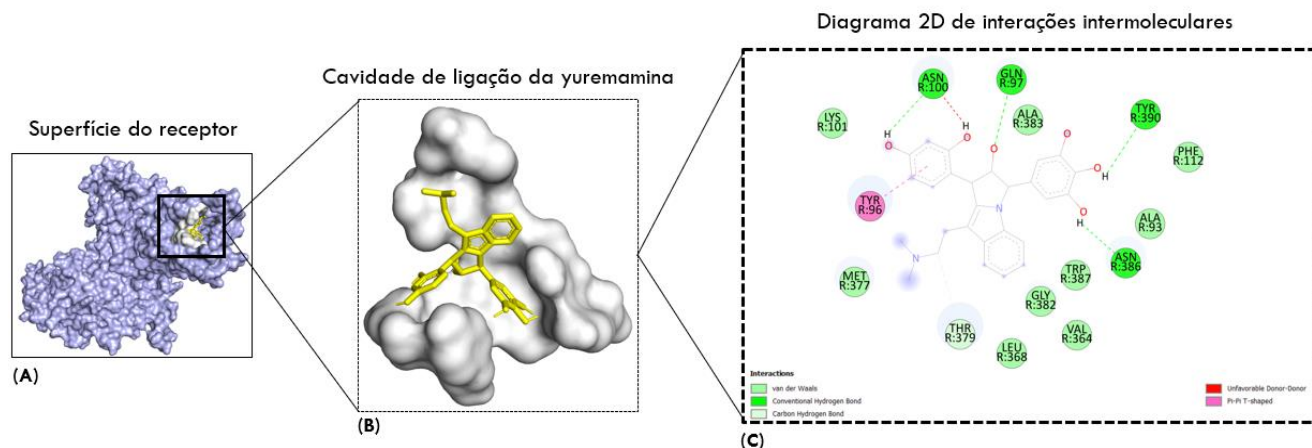


Figura 17. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} está demonstrado na cor azul. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com yuremamina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da yuremamina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

De acordo com a tabela 9, observa-se as interações da Serotonina, Bufotenina, DMT e Yuremamina com o receptor 5-HT_{1A}.

Tabela 9 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT_{1A}.

Composto	Receptor	Tipo de ligação	Resíduos
Serotonina	5HT _{1A}	Van der Waals	Ser199, Ala365, Phe362, Asn386, Ile124, Asp116, Tyr390
		Carbono-hidrogênio	Thr121
		Desfavorável aceptor-aceptor	Val117
		Pi-Pi T-shaped	Phe361
		Pi-Alquil	Ile189, Ala203, Cys120
Bufotenina	5HT _{1A}	Van der Waals	Thr121, Ile167, Ile189, Pro369,

DMT	5HT _{1A}		Thr196, Lys191, Tyr195, Ser190, Phe361, Asp116 Ser199
		Carbono-hidrogênio	
		Hidrogênio	Val117, Ala365
		Pi-Pi T-shaped	Phe362
		Pi-Alquil	Ala203, Cys120
		Van der Waals	Tyr195, Phe361, Ser190, Thr196, Pro369, Lys191, Ile189, Thr121, Ile167, Thr200
		Carbono-hidrogênio	Ser199
		Hidrogênio	Ala365
		Pi-Pi T-shaped	Phe362
Yuremamina	5HT _{1A}	Pi-Alquil	Ala203, Cys120, Val117
		Van der Waals	Lys101, Ala383, Phe112, Ala93, Trp387, Gly382, Val364, Leu368, Met377
		Carbono-Hidrogênio	Asn100, Gln97, Tyr390, Asn386
		Hidrogênio	Thr379
		Pi-Pi T-shaped	Tyr96

Fonte: Aatoria Própria, 2025.

É possível observar que a Serotonina, conforme demonstrado na Figura 18, foi capaz de realizar interações, com o receptor 5HT_{2A}, do tipo van der Waals com os resíduos Phe340, Ser159, Leu229 e Gly238. Além da ligação de hidrogênio com o Asp155, Ser239 e Phe234. E

ligação pi-pi Stacked com os aminoácidos Trp336, Phe243 e Phe339. Uma ligação do tipo pi-alquil ocorreu com a Val156.

Figura 18 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT_{2A}.

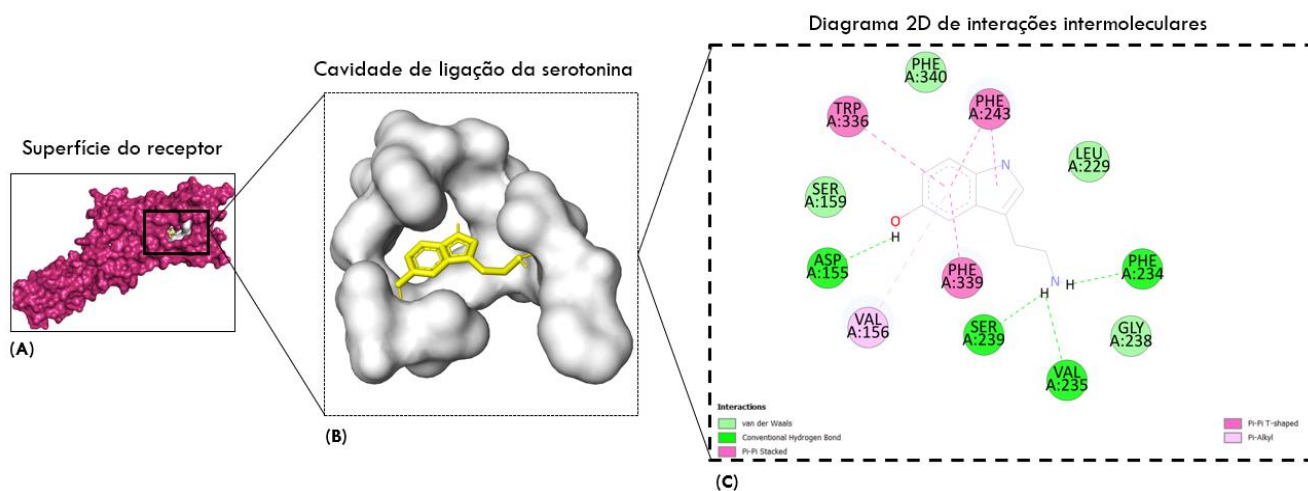


Figura 18. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com serotonina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da serotonina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

Dentre os aminoácidos do sítio ativo do receptor 5HT_{2A}, a Bufotenina, conforme demonstrado na Figura 19, interage por meio de ligação do tipo van der Waals com os resíduos Phe234, Gly238, Phe340, Trp335, Ser159, Val235, Leu229 e Ser242. Ocorre uma interação do tipo carbono hidrogênio entre a Bufotenina e o resíduo Ser239. Também há uma interação do tipo Pi-Pi T shaped com os resíduos Phe243 e Phe339, e uma ligação do tipo pi-alquil com o resíduo Val156.

Figura 19 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT_{2A}.

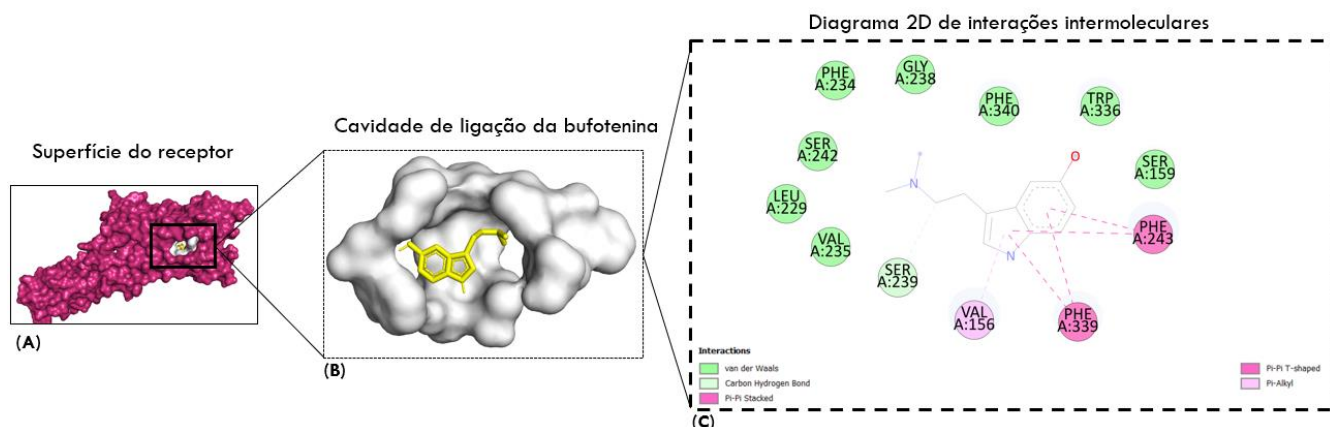


Figura 19. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com bufotenina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da bufotenina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

Dentre os aminoácidos do sítio ativo do receptor 5HT_{2A}, o DMT, conforme demonstrado na Figura 20, interage por meio de ligação do tipo van der Waals com os resíduos Ser242, Phe340, Gly238, Phe234, Val235 e Leu229. Ocorre uma ligação do tipo carbono hidrogênio entre o DMT e o resíduo Ser239. E uma ligação do tipo pi-pi Stacked com os resíduos Phe339 e Phe243. E uma ligação do tipo pi-alkil com o resíduo Val156.

Figura 20 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT_{2A}.

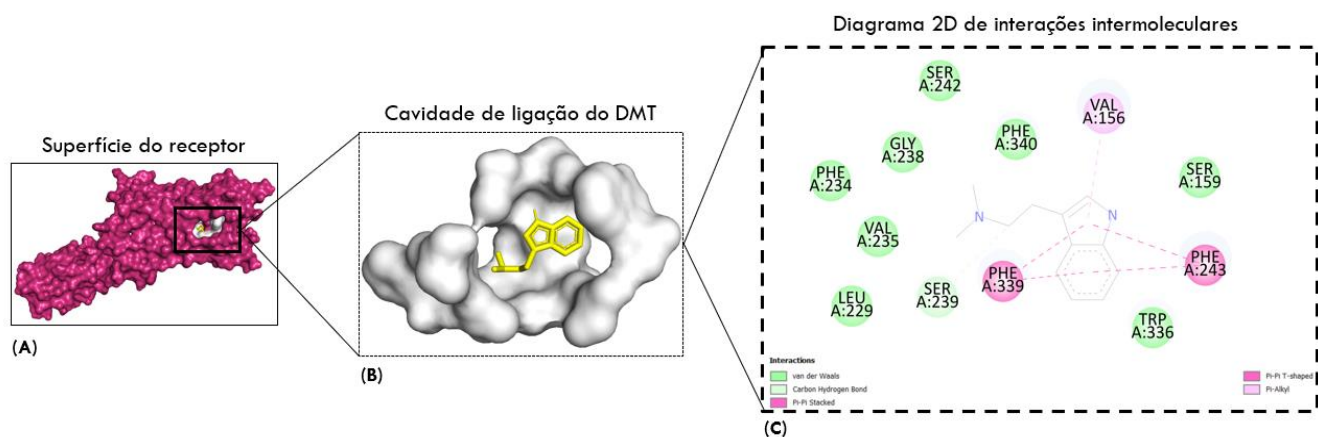


Figura 20. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com DMT (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D do DMT pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A Yuremamina mostrou-se capaz de interagir com o receptor 5HT_{2A}, conforme demonstrado na Figura 21, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Glu224, Ala360, Ser226, Trp151, Asn363, Thr134, Cys227 e Hoh1501. Ocorre uma ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com os resíduos Asp356 e Gly359. Também há uma ligação do tipo pi-cátion com o resíduo Arg140, uma ligação do tipo pi-sigma com o resíduo Leu228, uma ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Tyr139 e uma ligação do tipo pi-alquil com os resíduos Lys223 e Leu362.

Figura 21 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT_{2A}.

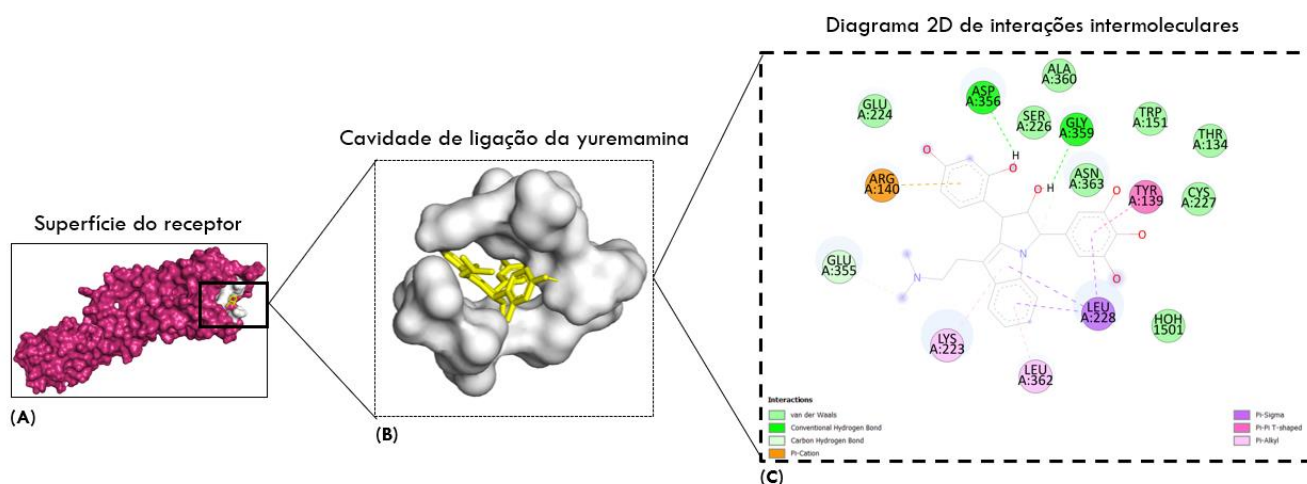


Figura 21. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com yuremamina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da yuremamina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

De acordo com a tabela 10, observa-se as interações da Serotonina, Bufotenina, DMT e Yuremamina com o receptor 5-HT_{2A}.

Tabela 10 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT_{2A}.

Composto	Receptor	Tipo de ligação	Resíduos
Serotonina	5HT _{2A}	Van der Waals	Phe340, Ser159, Leu229, Gly238
		Hidrogênio	Asp155, Ser239, Phe234
		Pi-Pi Stacked	Trp336, Phe243, Phe339
		Pi-Alquil	Val156
Bufotenina	5HT _{2A}	Van der Waals	Phe234, Gly238, Phe340, Trp335, Ser159, Val235, Leu229, Ser242
		Carbono-Hidrogênio	Ser239
		Pi-Pi T-Shaped	Phe243, Phe339
		Pi-Alquil	Val156
DMT	5HT _{2A}	Van der Waals	Ser242, Phe340, Gly238, Phe234, Val235, Leu229
		Carbono-Hidrogênio	Ser239
		Pi-Pi Stacked	Phe339, Phe243
		Pi-Alquil	Val156
Yuremamina	5HT _{2A}	Van der Waals	Glu224, Ala360, Ser226, Trp151, Asn363, Thr134, Cys227, Hoh1501
		Carbono-Hidrogênio	Asp356, Gly359
		Pi-Cátion	Arg140
		Pi-Sigma	Leu228

Pi-Pi T-Shaped	Tyr139
Pi-Alquil	Lys223, Leu362

Fonte: Autoria Própria, 2025.

A serotonina, conforme demonstrado na Figura 22, demonstrou ser capaz de interagir com o receptor 5HT_{1B}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Thr213, Ser334, Phe330, Tyr359, Trp327 e Ile180. Assim como interagiu por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com os resíduos Thr209, Ser212, Thr134 e Asp129, ligação pi-sigma com o resíduo Ile130, ligação pi-enxofre com o resíduo Cys133, ligação pi-pi T-shaped com o resíduo Phe331 e ligação pi-alquil com o resíduo Ala216.

Figura 22 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Serotonina interagindo com o receptor 5HT_{1B}.

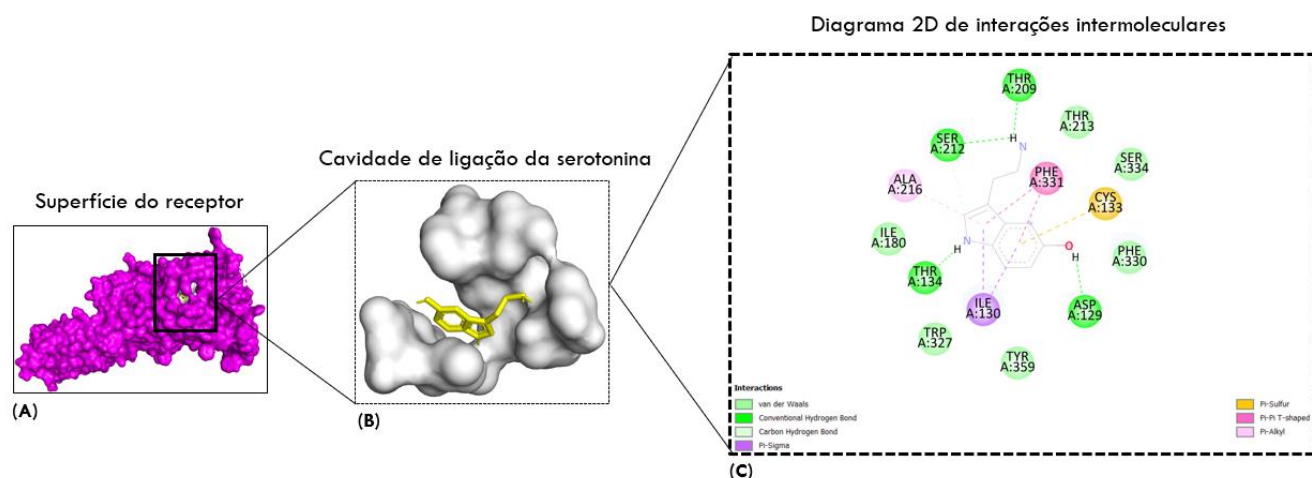


Figura 22. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1B} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com serotonina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da ergotamina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A Bufotenina, conforme demonstrado na Figura 23, foi capaz de interagir com o receptor 5HT_{1B}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Ser334, Thr209, Met337, Val201, Thr213, Ile180, Thr134, Cys133, Trp327, Asp129 e Phe330. Também interagiu por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Ser212,

por meio da ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Phe331 e pi-alquil com os resíduos Ala216 e Ile130.

Figura 23 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Bufotenina interagindo com o receptor 5HT_{1B}.

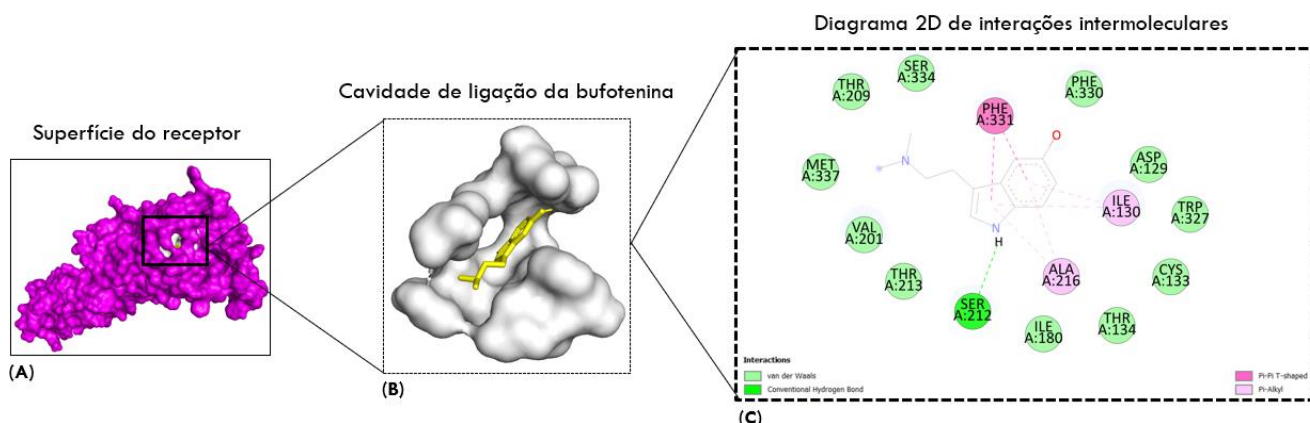


Figura 23. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1B} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com bufotenina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da bufotenina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

O DMT, conforme demonstrado na Figura 24, foi capaz de interagir com o receptor 5HT_{1B}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Ser334, Thr213, Ser212, Thr134, Phe330, Ile180, Trp327, Tyr359 e Thr355. Também interagiu por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Ile130, e por meio de uma ligação de hidrogênio carbono com o resíduo Asp129, uma ligação pi-enxofre com o resíduo Cys133, uma outra ligação do tipo pi-pi T-shaped com o resíduo Phe331 e uma ligação pi-alquil com o resíduo Ala216.

Figura 24 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular do DMT interagindo com o receptor 5HT_{1B}.

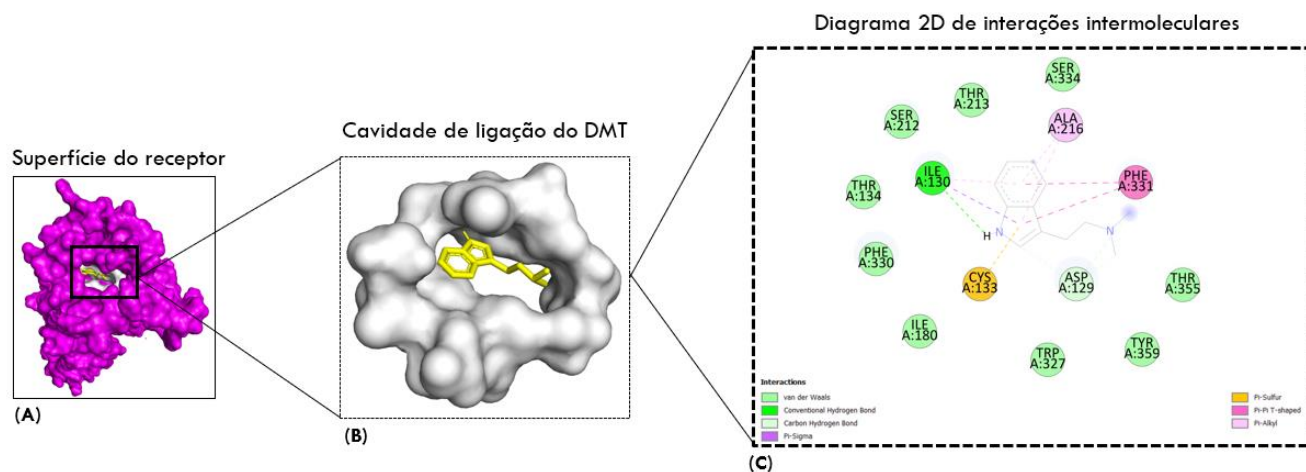


Figura 24. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1B} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com DMT (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D do DMT pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

A Yuremamina, conforme demonstrado na Figura 25, foi capaz de interagir com o receptor 5HT_{1B}, por meio de ligações do tipo van der Waals com os resíduos Thr355, Leu126, Ile130, Phe331, Trp327, Cys133, Val201, Met337, Thr203, Ser334, Thr209, Phe351, Asp352, Thr110 e Trp356. Também interagiu por meio de ligação convencional do tipo carbono hidrogênio com o resíduo Ser106, também interagiu por meio de ligação desfavorável doador-doador com o resíduo Tyr359, uma ligação pi-ânion com o resíduo Asp129, uma ligação de hidrogênio pi-doador com o resíduo Tyr109. Ocorre também ligações pi-pi Stacked com o resíduo Phe330, e pi-pi T shaped com o resíduo Trp125, assim como a pi-alkil com o resíduo Val200.

Figura 25 - Representação tridimensional e bidimensional do *docking* molecular da Yuremamina interagindo com o receptor 5HT_{1B}.

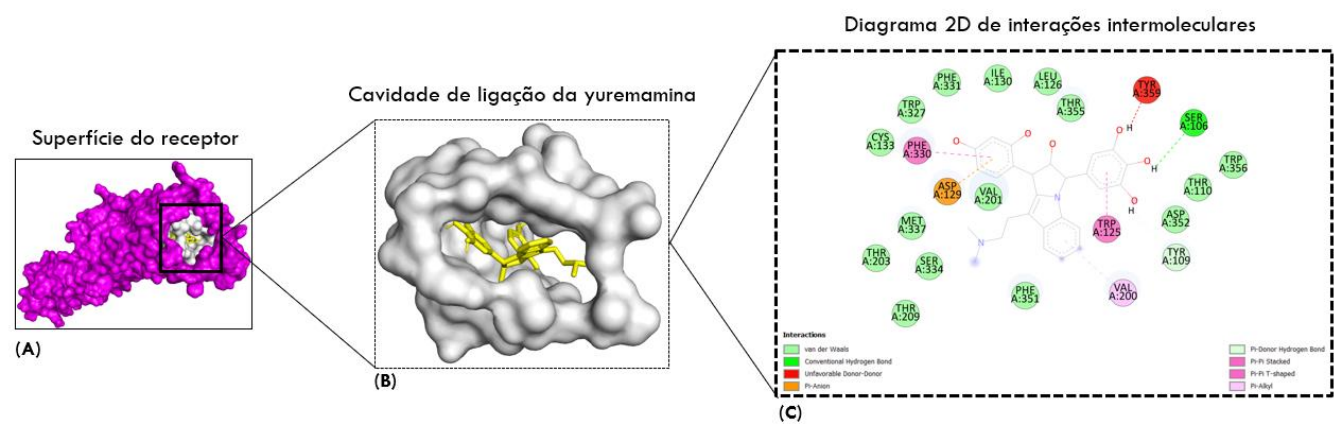


Figura 25. (A) O receptor serotoninérgico 5-HT_{1B} está demonstrado na cor rosa. (B) Cavidade de ligação do sítio ativo (branco) em complexo com yuremamina (amarelo). (C) Diagrama de interações intermoleculares em 2D da yuremamina pelos resíduos do sítio ativo. Os modelos são criados pelo PyMOLWin e Discovery Studio 2021. **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

De acordo com a tabela 11, observa-se as interações da Serotonina, Bufotenina, DMT e Yuremamina com o receptor 5-HT_{1B}.

Tabela 11 - Interações dos ligantes com o receptor 5-HT_{1B}.

Composto	Receptor	Tipo de ligação	Resíduos
Serotonina	5HT _{1B}	Van der Waals	Thr213, Ser334, Phe330, Tyr359, Trp327, Ile180
		Carbono-Hidrogênio	Thr209, Ser212, Thr134, Asp129
		Pi-Sigma	Ile130
		Pi-Enxofre	Cys133
		Pi-Pi T-shaped	Phe331
		Pi-Alquil	Ala216

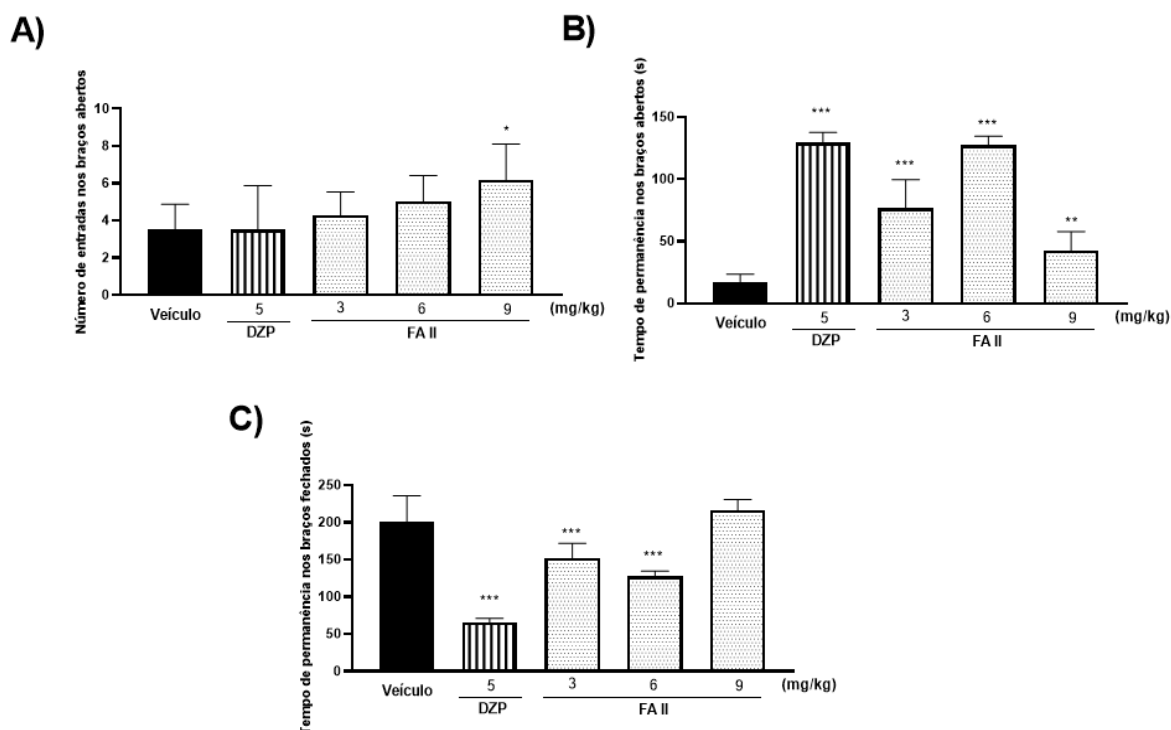
Bufotenina	5HT _{1B}	Van der Waals	Ser334, Thr209, Met337, Val201, Thr213, Ile180, Thr134, Cys133, Trp327, Asp129, Phe330
		Carbono-Hidrogênio	Ser212
		Pi-Pi T-shaped	Phe331
		Pi-Alquil	Ala216, Ile130
DMT	5HT _{1B}	Van der Waals	Ser334, Thr213, Ser212, Thr134, Phe330, Ile180, Trp327, Tyr359, Thr355
		Carbono-Hidrogênio	Ile130
		Hidrogênio	Asp129
		Pi-Enxofre	Cys133
		Pi-Pi T-shaped	Phe331
		Pi-Alquil	Ala216
Yuremamina	5HT _{1B}	Van der Waals	Thr355, Leu126, Ile130, Phe331, Trp327, Cys133, Val201, Met337, Thr203, Ser334, Thr209, Phe351, Asp352, Thr110, Trp356
		Carbono-hidrogênio	Ser106
		Desfavorável doador-doador	Tyr359
		Pi-Ânion	Asp129
		Pi-Hidrogênio doador	Tyr109
		Pi-Pi Stacked	Phe330
		Pi-Pi T-shaped	Trp125
		Pi-Alquil	Val200

Fonte: Autoria Própria, 2025.

5.3 Efeito da FA II no Teste do Labirinto em Cruz Elevado com camundongos C57BL6

Na Figura 26A e Tabela 12 é possível perceber que somente a dose de 9 mg/kg da FA II apresentou efeito significativo ($*p<0,05$) ao aumentar em 76% o número de entradas dos camundongos nos braços abertos ($6,16 \pm 1,94$) quando comparado com o grupo veículo ($3,50 \pm 1,37$). Além disso, na mesma tabela e Figura 26B mostram que as doses de 3, 6 e 9 mg/kg da FA II apresentaram efeitos significativos ($***p<0,001$, $***p<0,001$ e $**p<0,01$; respectivamente) ao aumentarem em 342%, 634% e 143%; respectivamente, o tempo de permanência dos animais nos braços abertos ($76,6 \pm 8,37$ s; $127,12 \pm 7,39$ s e $42,16 \pm 15,58$ s; respectivamente) quando comparados ao grupo veículo ($17,33 \pm 6,0$ s). Já na Figura 26C, é possível observar que somente as doses de 3 e 6 mg/kg apresentaram efeitos significativos ($***p<0,001$ e $***p<0,001$, respectivamente) ao reduzirem em 24% e 36%; respectivamente, o tempo de permanência dos camundongos nos braços fechados ($151,75 \pm 20,18$ s e $127,125 \pm 7,39$ s; respectivamente) quando comparados ao grupo veículo ($200,66 \pm 34,85$ s).

Figura 26 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Labirinto em Cruz Elevado.



Legenda: Diazepam (DZP) e Fração Alcaloídica II (FA II). Cada barra representa a média $\pm$ E.P.M do (A) número de entradas nos braços abertos; (B) tempo de permanência dos animais nos braços abertos e (C) nos braços fechados em segundos (s). $*p<0,05$; $**p<0,01$ e $***p<0,001$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

Tabela 12 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Labirinto em Cruz Elevado.

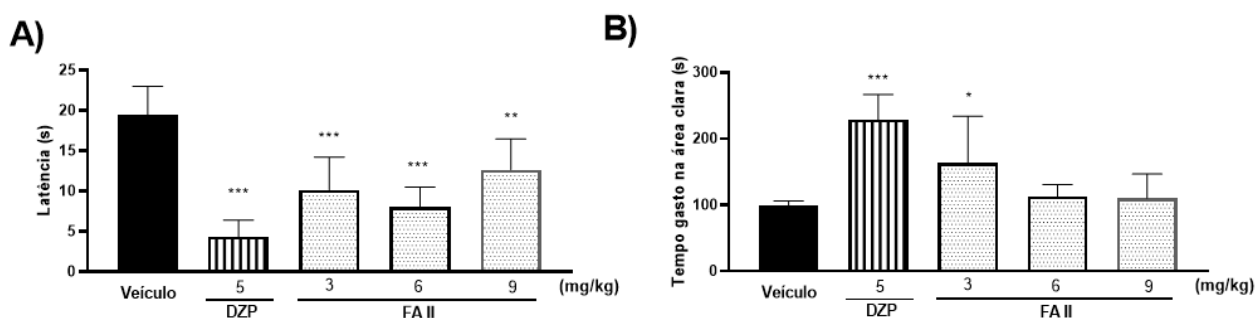
Grupo (mg/kg)	Número de entradas nos braços abertos	Tempo de permanência nos braços abertos (s)	Tempo de permanência nos braços fechados (s)
Veículo	3,50 ± 1,37	17,33 ± 6,00	200,66 ± 34,85
DZP	3,50 ± 2,38 (0%)	129,25 ± 8,37 *** (646% ↑)	64,87 ± 6,15*** (68% ↓)
FA II (3)	4,28 ± 1,25 (22% ↑)	76,60 ± 8,37*** (342% ↑)	151,75 ± 20,18*** (24% ↓)
FA II (6)	5,0 ± 1,41 (43% ↑)	127,12 ± 7,39*** (634% ↑)	127,13 ± 7,39*** (36% ↓)
FA II (9)	6,16 ± 1,94* (76% ↑)	42,16 ± 15,58** (143% ↑)	216,0 ± 14,62 (8% ↑)

Valor de *p<0,05; **p<0,01 e ***p<0,001 significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

5.4 Efeito da FA II no Teste da Caixa Claro-Escuro com camundongos C57BL6

A Figura 27 e Tabela 13 apresentam os resultados dos parâmetros latência (s) e tempo gasto dos animais na área clara (s) após a administração subcutânea (s.c.) de três doses (3, 6 e 9 mg/kg) da FA II em camundongos C57BL6 no teste da caixa claro-escuro. Na Figura 27A é possível perceber que as doses de 3, 6 e 9 mg/kg apresentaram efeitos significativos ($***p<0,001$, $***p<0,001$ e $**p<0,01$; respectivamente) reduzindo em 47,89%, 58,97% e 35%; respectivamente, o parâmetro latência ($10,16 \pm 4,07s$, $8,00 \pm 2,52s$ e $12,66 \pm 3,82s$; respectivamente). Contudo, como pode ser visto na Figura 27B, somente a dose de 3 mg/kg da FA II apresentou efeito significativo ($*p<0,05$) ao aumentar em 65,6% o tempo gasto dos animais na área clara ($163,50 \pm 70,72s$) quando comparado ao grupo veículo ($98,75 \pm 7,57s$).

Figura 27 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste da Caixa Claro-Escuro.



Legenda: Diazepam (DZP) e Fração Alcaloídica II (FA II). Cada barra representa a média $\pm$ E.P.M da (A) latência e (B) do tempo gasto pelos animais na área clara em segundos (s). $*p<0,05$; $**p<0,01$ e $***p<0,001$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

Tabela 13 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste da Caixa Claro-Escuro.

Grupo (mg/kg)	Latência (s)	Tempo gasto na área clara (s)
Veículo	19,50 $\pm$ 3,50	98,75 $\pm$ 7,57
DZP	4,33 $\pm$ 2,06*** (78% ↓)	228,25 $\pm$ 38,59*** (131% ↑)
FA II (3)	10,16 $\pm$ 4,07*** (47,89% ↓)	163,50 $\pm$ 70,72* (65,6% ↑)
FA II (6)	8,00 $\pm$ 2,52*** (58,97% ↓)	112,83 $\pm$ 18,10 (14,2% ↑)

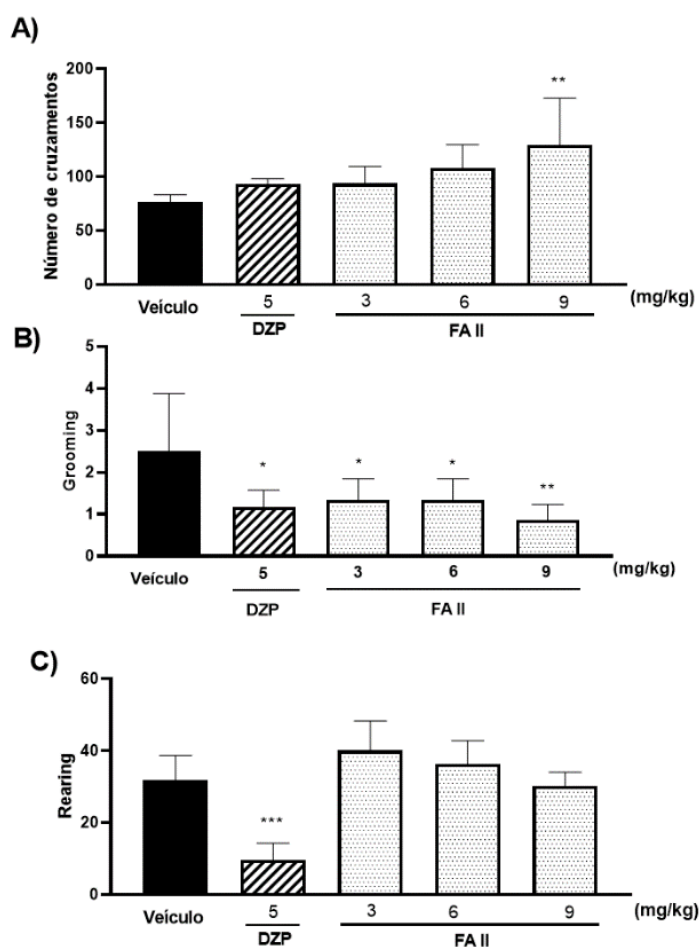
FA II (9)	12,66 ± 3,82** (35% ↓)	110,25 ± 36,58 (11,6% ↑)
-----------	------------------------	--------------------------

Valor de *p<0,05; **p<0,01 e ***p<0,001 significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett´s como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

5.5 Efeito da FA II no Teste do Campo Aberto com camundongos C57BL6

A Figura 28 e Tabela 14 apresentam o resultado da administração subcutânea (s.c.) de três doses de FA II (3, 6 e 9 mg/kg) nos parâmetros número de cruzamentos, “*grooming*” e “*rearing*” no teste do campo aberto. Na Figura 28A é possível observar que somente a dose de 9 mg/kg, apresentou efeito significativo (** $p < 0,01$) ao aumentar em 69,38% o número de cruzamentos dos animais ($129,00 \pm 43,77$) em relação ao grupo veículo ($76,16 \pm 6,99$). Já no que se refere ao número de “*grooming*” (Figura 28B), todas as doses da FA II (3, 6 e 9 mg/kg) apresentaram efeitos significativos (* $p < 0,05$; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$; respectivamente) ao reduzirem em 46,8%, 46,8% e 66%; respectivamente, este parâmetro ($1,33 \pm 0,51$; $1,33 \pm 0,51$ e $0,85 \pm 0,37$) em relação ao grupo veículo ($2,5 \pm 1,37$). Entretanto, na Figura 28C é possível ver que nenhuma das doses da FA II apresentou efeito significativo no parâmetro “*rearing*”.

Figura 28 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Campo Aberto.



Legenda: Diazepam (DZP) e Fração Alcaloídica II (FA II). Cada barra representa a média ± E.P.M do (A) número de cruzamentos, (B) “*Grooming*” e (C) “*Rearing*”. *p<0,05; **p<0,01 e ***p<0,001 significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett’s como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

Tabela 14 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste do Campo Aberto.

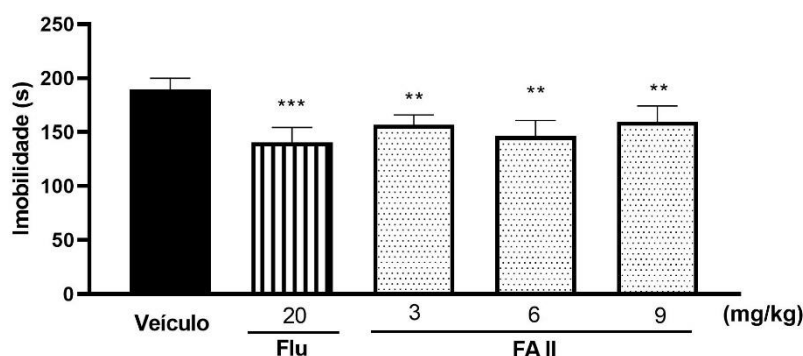
Grupo (mg/kg)	Número de cruzamentos	<i>Grooming</i>	<i>Rearing</i>
Veículo	76,16 ± 6,99	2,50 ± 1,37	31,83 ± 6,82
DZP	92,83 ± 5,15 (21,89% ↑)	1,16 ± 0,40* (53,60% ↓)	9,50 ± 4,76*** (70,15% ↓)
FA II (3)	93,60 ± 15,82 (22,90% ↑)	1,33 ± 0,51* (46,80% ↓)	40,0 ± 8,21 (25,67% ↑)
FA II (6)	107,83 ± 21,68 (41,58% ↑)	1,33 ± 0,51* (46,80% ↓)	36,28 ± 6,49 (13,98% ↑)
FA II (9)	129,00 ± 43,77** (69,38% ↑)	0,85 ± 0,37** (66% ↓)	30,20 ± 3,76 (5,12% ↓)

Valor de *p<0,05; **p<0,01 e ***p<0,001 significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett’s como post hoc teste). **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

5.5 Efeito da FA II no Teste de Suspensão de Cauda com camundongos C57BL6

Na Figura 29 e Tabela 15, é possível observar que as três doses (3, 6 e 9 mg/kg) apresentaram efeitos significativos ($**p \leq 0,01$) ao reduzir a imobilidade dos animais em 17,28%, 22,78% e 15,82%; respectivamente ($156,83 \pm 9,19s$, $146,40 \pm 14,27s$ e $159,6 \pm 14,57s$; respectivamente) em relação ao grupo veículo ($189,6 \pm 10,28$). Este resultado pode ser explicado pelo DMT possuir alta afinidade com os receptores serotoninérgicos, como o receptor 5-HT_{2A}, de forma a agir diretamente no humor (Dos santos *et al.*, 2016).

Figura 29 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e de Flu (20 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste de Suspensão de Cauda.



Legenda: Fluoxetina (Flu) e Fração Alcaloídica II (FA II). Cada barra representa a média $\pm$ E.P.M da imobilidade em segundos (s). $**p < 0,01$ e $***p < 0,001$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

Tabela 15 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e de Flu (20 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 submetidos ao Teste de Suspensão de Cauda.

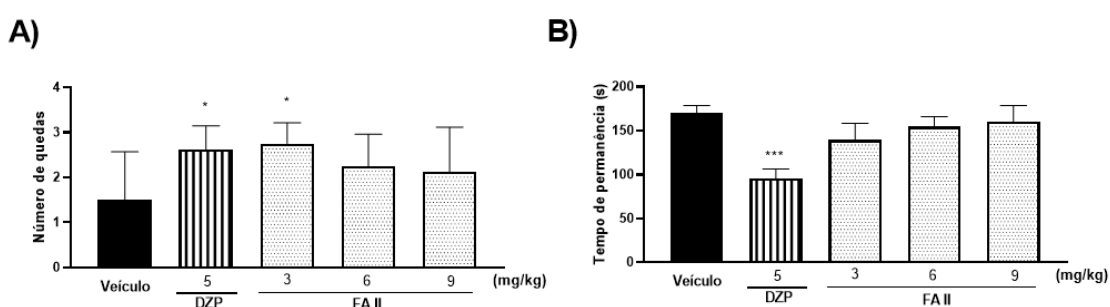
Grupo (mg/kg)	Imobilidade (s)
Veículo	189,6 $\pm$ 10,28
Flu	140,33 $\pm$ 13,99*** (25,99% ↓)
FA II (3)	156,83 $\pm$ 9,19** (17,28% ↓)
FA II (6)	146,40 $\pm$ 14,27** (22,78% ↓)
FA II (9)	159,6 $\pm$ 14,57** (15,82% ↓)

Valor de $**p < 0,01$ e $***p < 0,001$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

5.6 Efeito da FA II no Teste RotaRod com camundongos C57BL6

Na Figura 30A, assim como Tabela 16, é possível perceber que somente a dose de 3 mg/kg da FA II apresentou efeito significativo (* $p < 0,05$) ao aumentar em 83,33% o número de quedas dos camundongos ($2,75 \pm 0,46$) quando comparado com o grupo veículo ($1,50 \pm 1,07$). Além disso, a Figura 30B mostra que as doses de 3, 6 e 9 mg/kg da FA II não apresentaram efeitos significativos quando comparados ao grupo veículo ($170,25 \pm 8,41$).

Figura 30 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Rota Rod.



Legenda: Diazepam (DZP) e Fração Alcaloídica II (FA II). Cada barra representa a média $\pm$ E.P.M do (A) número de quedas e (B) Tempo de permanência (s). * $p < 0,05$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). Fonte: Autoria Própria, 2025.

Tabela 16 - Efeito da administração da FA II (3, 6 e 9 mg/kg, s.c.) e do DZP (5 mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6 no Teste do Rota Rod.

Grupo (mg/kg)	Número de Quedas	Tempo de permanência (s)
Veículo	$1,50 \pm 1,07$	$170,25 \pm 8,41$
DZP	$2,62 \pm 0,51^*$ (74,67% $\uparrow$)	$95,62 \pm 10,80^{***}$ (43,84% $\downarrow$)
FA II (3)	$2,75 \pm 0,46^*$ (83,33% $\uparrow$)	$139,50 \pm 18,69$ (18,06% $\downarrow$)
FA II (6)	$2,25 \pm 0,70$ (50% $\uparrow$)	$154,37 \pm 11,60$ (9,33% $\downarrow$)
FA II (9)	$2,12 \pm 0,99$ (41,33% $\uparrow$)	$160,25 \pm 18,39$ (5,87% $\downarrow$)

Valor de * $p < 0,05$ significativo em comparação ao grupo veículo (ANOVA seguido por Dunnett's como post hoc teste). **Fonte:** Autoria Própria, 2025.

6 DISCUSSÃO

A ansiedade e a depressão consistem em transtornos mentais que afetam milhões de pessoas no mundo, de modo a representar desafios significativos para a saúde pública. Embora haja tratamentos farmacológicos disponíveis, estes apresentam efeitos adversos, como os ISRSs que são frequentemente associados a náuseas e insônia, os IRSNs que podem provocar sudorese e aumento da pressão arterial, e os BZDs que apresentam sedação excessiva. Diante disso, há uma necessidade de explorar alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. Dentre elas, há a *M. tenuiflora*, conhecida por possuir alcaloides indólicos, como a bufotenina, DMT e yurenamina, compostos que possuem propriedades terapêuticas. Aliado a isso, estudos *in silico* são utilizados para o desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que aceleram este processo e reduzem os custos (Silva; Colacite; Souza, 2024; Figueiredo *et al.*, 2024; Dalama *et al.*, 2025; Pinto *et al.*, 2024; Bakchi *et al.*, 2022).

A computação aplicada na pesquisa por fármacos novos é essencial na atualidade. Os filtros moleculares que são cada vez mais precisos auxiliam os pesquisadores na seleção de compostos para que haja a execução de experimentos pré-clínicos. Os experimentos computacionais ajudam a prever características de micro e macromoléculas, como propriedades físico-químicas, estruturas bi e tridimensional, aspectos farmacocinéticos e toxicológicos, além da capacidade de interação entre compostos e alvos biológicos, como as proteínas (Niazi; Mariam, 2023).

Uma vez que as proteínas são constituídas de peptídeos, e estes, de aminoácidos, a constituição molecular de uma proteína pode ser representada por meio de informações textuais, possuindo os códigos de uma letra para os aminoácidos. A este conjunto de informações, nomeia-se sequência de aminoácidos, ou sequência fasta (Chatzou *et al.*, 2015).

As atividades computacionais, que consistem nas abordagens *in silico*, englobam investigações de *docking molecular*, dinâmica molecular e a previsão de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos. Estes estudos são responsáveis por fornecer uma sólida base para compreensão mais aprofundada das propriedades moleculares ao longo do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Os estudos *in silico* podem rastrear um grande grupo de moléculas e selecionar a mais confiável entre elas. Ademais, é relevante estudar as propriedades ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e outras propriedades de similaridade de medicamento das moléculas, antes que estas sejam usadas

como auxiliares farmacêuticos. As pesquisas ADME nos estágios iniciais da descoberta de medicamentos podem auxiliar na redução da falha relacionada à farmacocinética das moléculas durante seus ensaios de fase clínica (Bakchi *et al.*, 2022).

A fração alcaloídica II é composta por Bufotenina, DMT e Yuremamina. Por conta disso, foi realizado os estudos *in silico* e *in vivo* a partir destes três componentes. Ressalta-se também que a FA II é composta por 90% de DMT (6mg = 5,4mg DMT) (Ferreira *et al.*, 2024).

De acordo com o estudo de Duarte-Filho *et al.* (2022), a escolha das doses de 3, 6 e 9 mg/kg da FA II proveniente do EEMt foi fundamentada na metodologia utilizada para avaliar os efeitos antidepressivos do extrato padronizado desta espécie. O artigo utilizou uma dose fixa de harmina (5,6 mg/kg) em associação com diferentes concentrações do extrato, demonstrando que a presença de β -carbolinas pode modular os efeitos farmacológicos do extrato, de maneira independente da harmina. Esta pesquisa avaliou parâmetros comportamentais em modelos animais, destacando que a interação entre os compostos alcaloídicos pode influenciar a resposta antidepressiva. Dessa maneira, as doses de 3, 6 e 9 mg/kg foram escolhidas ao considerar a relação dose-resposta observada no artigo, ao buscar efeitos farmacológicos da FA II em modelos experimentais similares.

Nos estudos *in silico*, verificou-se a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), que consiste na parede dos microvasos cerebrais, por conta das suas características anatômicas e sua função na manutenção do microambiente cerebral. A BHE é composta por uma camada endotelial com incrustação de pericitos em intervalos irregulares com o completo envolvimento da membrana basal. Devido a esta estrutura anatômica, a barreira é responsável por regular estritamente a troca de substâncias entre o sangue e o parênquima cerebral. A permeabilidade da BHE a estas substâncias é mantida a um nível muito baixo, para a proteção do SNC de toxinas prejudiciais (Fu; Zhao; Zhu, 2021).

De acordo com a Tabela 2, o primeiro parâmetro se refere ao *Blood-Brain Barrier* (BBB), que se constitui por células endoteliais de ligações intracelulares e com ausências de fenestrações. O BBB é classificado como a barreira mais significativa para restringir e limitar a passagem de substâncias da corrente sanguínea para o cérebro, devido à sua alta seletividade e impenetrabilidade. Em relação à classificação da passagem de moléculas pela BHE, há os valores: $>2,0$, (atravessa livremente), entre 0,1 e 2,0 (atravessa de forma moderada), $<0,1$ (atravessa de forma reduzida), ou não atravessa (Bastos *et al.*, 2020). De acordo com resultados obtidos pela plataforma PreADMET e demonstrados na Tabela 2, verifica-se que a

Bufotenina (4,462) e o DMT (8,233) atravessam livremente a BHE. E a Yuremamina (0,771) atravessa de forma moderada.

Na análise dos parâmetros de absorção, foi averiguada a permeabilidade cutânea em células epiteliais Caco2. Estas células são uma linha celular de câncer epitelial do cólon humano, utilizada como modelo de absorção intestinal humana de drogas, assim como outros compostos. Ao serem cultivadas como uma monocamada, as células Caco-2 sofrem diferenciação enterocítica espontânea em cultura, com o objetivo de se assemelhar às células epiteliais do intestino delgado. Dessa forma, se a permeabilidade das moléculas for abaixo dos valores esperados, dificilmente terão uma absorção satisfatória. As pesquisas farmacocinéticas dispõem da seguinte classificação em relação à permeabilidade em células Caco2: > 70 nm/sec: alta permeabilidade, 4-70 nm/sec: média permeabilidade, > 4nm/sec: baixa permeabilidade (Silva *et al.*, 2022; Dolabela *et al.*, 2018). Dessa maneira, de acordo com a Tabela 2, a Bufotenina (5,660), o DMT (56,974) e a Yuremamina (14,376) apresentaram média permeabilidade nas células Caco2.

Em relação à absorção intestinal humana, esta foi analisada a partir do parâmetro *Human Intestinal Absorption* (HIA), que se constitui como a barreira principal para uma boa disponibilidade através da absorção intestinal humana. A HIA é compreendida como a somatória do grau de absorção e biodisponibilidade, que é observada por meio da excreção nas fezes, bile e urina, sendo, enfim, emitida em percentagem pela dose de fármaco administrado por via oral que chega até a veia porta hepática. Este parâmetro é considerado como um dos mais relevantes para o perfil de ação dos fármacos que são administrados por via oral e como delineamento da absorção no trato gastrointestinal (TGI) (Ando; Hisaka; Suzuki, 2015). Dessa forma, os valores entre 0% e 20% é considerada baixa a absorção intestinal, entre 20% e 70% é moderada e >70% é elevada (Dolabela *et al.*, 2018). De acordo com a Tabela 2, observa-se que a Bufotenina (89,469%), DMT (96,591%) e Yuremamina (85,075%) apresentaram valores superiores a 70%, dispondo de elevada absorção intestinal.

O *Plasma Protein Binding* (PPB), ou ligação às proteínas plasmáticas, corresponde aos compostos que estão ligados a proteínas e lipídios no plasma. Este fator corresponde a um parâmetro relevante no planejamento e desenvolvimento de fármacos, assim como em análises farmacocinéticas, uma vez que as propriedades farmacológicas estão relacionadas de maneira direta com a concentração do fármaco livre no plasma. Isto é baseado no conceito de que apenas o fármaco não ligado se encontra disponível para partição passiva no local de ação, para assim

interagir com o alvo molecular. Assim como o fármaco ligado não pode se difundir passivamente para o sítio ativo, sendo incapaz de interagir com o alvo, e assim, a disponibilidade do fármaco no organismo é aumentada. Logo, os fármacos que não se ligam muito às proteínas plasmáticas dispõem de uma maior difusão para os tecidos, com um alto nível de ligação ao alvo farmacológico (Howard *et al.*, 2010; Golan *et al.*, 2014).

É considerado que as ligações às proteínas plasmáticas superiores a 75% são elevadas, e < 75% são baixas (Franco *et al.*, 2007). De acordo também com a Tabela 2, os valores de PPB da Bufotenina (12,548%) e do DMT (24,097%) evidenciaram uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, dispondo de frações livres maiores. Já a Yuremamina (96,950%) possui elevada ligação às proteínas plasmáticas, em consequência disso, há uma redução da fração livre e uma menor distribuição deste composto para os tecidos. Segundo os mesmos autores supracitados, a diminuição da fração livre do fármaco poderá ocasionar em níveis subterapêuticos, e o aumento induzirá a níveis tóxicos. Estas alterações são clinicamente relevantes, com ênfase para os fármacos com taxa alta de ligação (>75%), uma vez que pequenas alterações na fração ligada resultarão em grandes modificações na fração livre.

O PGP, que corresponde à inibição da glicoproteína P encontrada nas células epiteliais, também foi um parâmetro analisado neste estudo. A glicoproteína P (P-gp) é encontrada nas células epiteliais que possuem funções excretoras, como a superfície apical das células epiteliais que revestem o cólon, intestino delgado, ductos pancreáticos e biliares, túbulos proximais renais e glândula adrenal, além disso, está localizada nas células endoteliais da BHE. A P-gp é responsável pelo efluxo de fármacos, que representa um fator importante da BHE e da barreira intestinal. A função da P-gp é, provavelmente, proteger estes órgãos suscetíveis a compostos tóxicos, uma vez que corrobora para a eliminação renal e biliar de drogas. Dessa maneira, a inibição desta glicoproteína impede o efluxo de substâncias que poderiam adentrar nestes locais. Aumentando, assim, a absorção e biodisponibilidade oral de vários medicamentos (Amin, 2013).

Logo, a inibição da bomba de efluxo é realizada principalmente para melhorar a administração de agentes terapêuticos, com o objetivo de atingir uma melhor biodisponibilidade do fármaco (Amin, 2013). De acordo com observado na Tabela 2, a Bufotenina, o DMT e a Yuremamina não foram capazes de inibir a P-gp e, devido a isso, pode ocasionar em uma diminuição da biodisponibilidade destes compostos.

Um parâmetro importante na etapa de desenvolvimento de fármacos é a capacidade inibitória enzimática que uma molécula possui. O citocromo P450, um complexo enzimático de relevância no metabolismo, apresenta subfamílias, como a CYP3A4, uma das responsáveis principais pelo processo de metabolização de fármacos. Logo, em relação a esse processo, foi averiguada a capacidade de inibição, não inibição e formação de substrato pelas moléculas por meio do comportamento em relação às subfamílias do CYP450, como a CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6, importantes para o metabolismo hepático de drogas e alguns fármacos podem inibir ou serem substratos para estas enzimas (Santos *et al.*, 2018).

Os resultados obtidos na análise permitem inferir que, de acordo com a Tabela 3, a Bufotenina e o DMT são um substrato fraco da CYP3A4, não possuem atividade inibitória para CYP3A4 e, devido a isso, estas moléculas possuem menos interações farmacológicas. Além disso, estas mesmas moléculas não possuem atividade inibitória para CYP2C19 e CYP2C9 e inibem CYP2D6, e são substrato para CYP2D6. A Yuremamina é substrato para CYP3A4 e possui atividade inibitória para CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6. Ademais, não possui atividade inibitória para CYP2C19 e é um substrato fraco para CYP2D6. Por conta disso, ao inibir principalmente a CYP3A4, a Yuremamina pode interferir no metabolismo de outros fármacos que são metabolizados pela CYP3A4.

No estudo de toxicidade aguda conduzido por Pinto *et al.*, (2024), a administração oral de 300 e 2000 mg/kg de EEMt não é capaz de alterar o consumo alimentar nem o peso corporal dos animais, e não são observados sinais clínicos adversos ou mortalidade. Entretanto, o EEMt provoca uma alteração significativa no peso relativo dos rins, embora não afete outros órgãos como cérebro, coração e fígado. Os efeitos nefrotóxicos foram atribuídos aos alcaloides indólicos, como DMT e bufotenina, presentes na *M. tenuiflora*. Além disso, a administração de EEMt tenha reduzido os níveis de proteína sérica total, albumina, ureia e creatinina, sugerindo possíveis disfunções hepáticas e renais, com a redução da albumina e da ureia podendo indicar insuficiência hepática progressiva. Ademais, também foram observadas alterações hematológicas.

Em relação à carcinogenicidade, esta se refere à capacidade que as substâncias possuem de promover o câncer. Os ensaios de carcinogenicidade requerem, geralmente, períodos longos (>2 anos), em que as metodologias principais consistem em ensaios *in vivo* utilizando camundongos ou ratos. A plataforma PreADMET usa um algoritmo com o objetivo de prever o resultado de carcinogenicidade proveniente de dados *National Toxicology Program* e da *Food*

and Drug Administration, dos Estados Unidos da América, que constituem resultados de testes *in vivo* para carcinogenicidade em camundongos e ratos por 2 anos. Resultando em uma redução de tempo de análises e de custos (Vieira *et al.*, 2014). De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, a Bufotenina, DMT e a Yuremamina demonstraram resultados negativos para o potencial de carcinogenicidade em camundongos. Para ratos, apenas a Yuremamina dispôs de potencial de carcinogenicidade, os demais compostos apresentaram resultados negativos para este parâmetro.

A plataforma PreADMET realiza a predição da inibição do hERG. Este parâmetro viabiliza a análise acerca da influência da substância em teste na função cardíaca, devido ao gene hERG ser responsável por codificar a subunidade α do canal de potássio, um componente importante na formação do potencial de ação cardíaco. Este canal é responsável pela corrente de potássio subjacente à repolarização do miócito cardíaco. Portanto, ao inibir este gene, acarreta o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, assim, o risco de arritmias cardíacas é aumentado. Uma vez que foi demonstrado que o prolongamento deste intervalo está relacionado a *Torsades de Pointes*, uma arritmia cardíaca rara, mas potencialmente fatal (Jing *et al.*, 2015)

Entre os compostos presentes na FA II que foram analisados, conforme observado na Tabela 4, a Bufotenina e o DMT apresentaram risco médio, e somente a Yuremamina apresentou alto risco na predição. No entanto, de acordo com Jing *et al.*, (2015), apesar dos resultados obtidos, é importante ressaltar que há múltiplos canais iônicos que contribuem para o potencial de ação cardíaco. Os compostos podem ter atividade em qualquer número de tais canais, e o efeito líquido no potencial de ação será capaz de determinar o efeito geral no ECG *in vivo*. Logo, a determinação final do risco de QT não pode ser realizada apenas embasada na atividade do hERG.

Portanto, este parâmetro não pode excluir ou confirmar o risco cardíaco, devendo ser complementado com outros testes para confirmação, como os testes *in vivo*. Por conta disso, apesar do risco apresentado na predição, há fármacos que são comercializados com similares resultados, mas com ausência de efeitos no miocárdio (Pimentel *et al.*, 2019).

O teste de Ames, ou ensaio de mutação reversa bacteriana, também denominado como ensaio de mutagenicidade de *Salmonella* ou ensaio de reversão, é responsável por detectar pontuais mutações em genes envolvidos na biossíntese da histidina. Baseia-se em um sistema

microbiano que utiliza cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100 e TA1535), auxotróficas de histidina. Por conta da sua deficiência adquirida de reparo de DNA, elas são sensíveis a mutações. Utiliza-se a cepa TA100 com o objetivo de detectar agentes que possam causar substituições de codificação genética no par guanina-citosina. Além disso, a cepa TA1535 detecta substâncias que podem gerar uma indução de metilação e substituição de pares de bases guanina-citosina. Na presença de compostos que são capazes de induzir danos no DNA surgem mutações novas que restauram a função do gene e permitem a síntese de histidina. Dessa forma, as células mutadas são capazes de crescer e formar colônias na ausência de histidina, um aminoácido primordial para o seu desenvolvimento. O teste também pode ser realizado na presença (+ S9) e ausência (- S9) de sistema de metabolização exógena (fração S9), de forma a permitir a identificação de compostos de ação direta e indireta (Kauffmann *et al.*, 2020; Sousa *et al.*, 2020; Dantas, 2019).

A fração hepática S9 é formada pela fração microsomal e citosólica. Logo, de acordo com o cofator adicionado, obtém-se as reações de fase I ou as reações de fase II ou uma combinação de ambas. A fração S9 é utilizada em associação com o teste de Ames, e está relacionada à metabolização de substâncias, simulando características dos metabólitos produzidos. Muitas substâncias pró-carcinogênicas permanecem inativas até o momento em que são ativadas enzimaticamente. Esta ativação pode ser realizada por meio das enzimas hepáticas. Logo, a fração S9 atua como um modelo de bioativação. Uma vez que se o fármaco for metabolizado em um produto mutagênico, este será detectado pelo teste de Ames (Calixto, 2012).

Foi possível observar que, de acordo com a análise da mutagenicidade dos compostos presentes na FA II, de acordo com a Tabela 5, a Bufotenina, DMT e Yuremamina apresentaram resultados negativos para a presença de mutagenicidade na cepa TA1535, com a presença da fração +S9 (TA1535 +S9), na cepa TA100, com presença da +S9 (TA100 +S9) e ausência da fração S9 (TA100 -S9). Apenas a Yuremamina apresentou resultados positivos para presença de mutagenicidade na cepa com ausência da fração S9 (TA 1535 -S9). Dessa forma, os resultados positivos do teste de mutação reversa bacteriana inferem que uma substância induz mutações pontuais por substituições de bases ou modificações estruturais no genoma da *S. typhimurium*. Já os resultados negativos pressupõem que, nas condições de teste, a substância avaliada não é mutagênica nas espécies testadas (Sousa *et al.*, 2020).

O *docking* consiste em uma essencial técnica na química computacional e na descoberta de medicamentos. Por ser um complexo processo, este consiste na interação entre moléculas pequenas, como potenciais fármacos, e proteínas alvo. A abordagem do *docking* pode ainda realizar a interação de proteínas entre si. Em ambos os métodos, os resultados permitem visualizar e avaliar como ocorrem os encaixes e as melhores interações com sítios ativos das proteínas, de maneira a auxiliar na compreensão das interações moleculares e do desenvolvimento de medicamentos mais eficazes (Meng *et al.*, 2011).

Os métodos de *docking* molecular utilizam, geralmente, funções de pontuação com base na energia, de maneira a procurar identificar conformações do ligante com energia mais favorável quando complexada ao alvo. Desse modo, a função do *docking* molecular é encontrar o modo de ligação do ligante com menor energia. A energia de interação e a afinidade do complexo ligante-alvo dispõem de uma relação inversamente proporcional, em que valores mais baixos de energia indicam uma maior estabilidade na interação entre o ligante e a proteína no *docking* molecular (Thomsen; Christensen, 2006; Júnior; Dr. Arlan, 2019).

Ressalta-se que a maioria dos antidepressivos baseia-se em moléculas que têm como alvo uma única proteína no cérebro, o 5-HT. A maioria dos ISRSs atua indiretamente, ou seja, aumentando o tônus 5-HT em um ou mais receptores 5-HT, ao inibir a recaptação (ou desaminação, no caso dos IMAOs). Os medicamentos que atuam nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} são pertencentes a distintas classes de antidepressivos. Nos ISRSs, tem-se a fluoxetina, que interage com ambos os receptores. Entre os IRSNs, a duloxetina apresenta também afinidade por estes alvos. Os antidepressivos tricíclicos incluem a amitriptilina, clomipramina e imipramina, que atuam nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, também há desipramina, que interage com o 5-HT_{1A}. Os antidepressivos atípicos, como mianserina, mirtazapina, nefazodona e trazodona também possuem ação sobre estes receptores. Em relação ao receptor 5HT_{1B}, tem-se a vortioxetina, medicamento utilizado no tratamento da depressão como agonista parcial deste receptor. Estes fármacos, ao interagir com estes receptores, são responsáveis pelo tratamento da depressão e ansiedade, embora a interação com estes influencie na eficácia terapêutica e no aparecimento de efeitos adversos (Celada *et al.*, 2004; Millan, 2006; Tiger *et al.*, 2018). Por conta disso, utilizou-se estes receptores serotoninérgicos para a realização do *docking* molecular.

Em relação ao 5HT_{1A}, a yuremamina apresentou a maior afinidade pelo receptor, com um valor de -7,604 kcal/mol, seguida pela bufotenina, com -6,417 kcal/mol, e pelo DMT, que

exibiu uma energia livre de -6,262 kcal/mol. A serotonina apresentou a menor afinidade entre os compostos, com um valor de -6,021 kcal/mol.

Para o receptor 5HT_{2A}, a yuremamina apresentou a maior afinidade pelo receptor, com um valor de -8,033 kcal/mol, seguido pelo DMT, com -7,238 kcal/mol, e pela bufotenina, que apresentou -7,198 kcal/mol. A serotonina exibiu a menor afinidade entre os compostos, com um valor de -6,92 kcal/mol.

Para o receptor 5HT_{1B}, a yuremamina demonstrou a maior afinidade pelo alvo, com o menor valor de energia registrado em -10,93 kcal/mol, seguido pelos compostos bufotenina e DMT, que apresentaram valores de -6,662 kcal/mol e -6,442 kcal/mol, respectivamente. A serotonina exibiu um valor de -6,406 kcal/mol, de maneira a indicar uma menor afinidade em comparação com os outros ligantes.

Os resultados obtidos neste estudo indicam que os compostos analisados (serotonina, bufotenina, DMT e yuremamina) apresentam interações relevantes com os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}. O estudo de *docking* molecular demonstrou que estes compostos compartilham interações-chave, como ligações do tipo van der Waals, ligações de hidrogênio e interações pi-pi, com resíduos específicos dos sítios ativos dos receptores serotoninérgicos. Por conta disso, evidencia-se que o *docking* molecular consiste em uma ferramenta preditiva para estudos de interação fármaco-receptor.

Os transtornos de ansiedade consistem nas condições mais comuns em relação à saúde mental, de modo a exigir tratamentos novos e melhores em relação aos disponíveis atualmente. Com o objetivo de estudar a ansiedade e testar a eficácia de compostos ansiolíticos, os testes comportamentais em camundongos são utilizados comumente. Os testes comportamentais para ansiedade fundamentam-se no medo condicionado, nas respostas de medo agudo ou na exploração de um conflito de abordagem-evitação. Neste último, presume-se que o conflito que um animal pode experimentar entre explorar um novo ambiente e evitar um ambiente ameaçador de forma potencial provoca mudanças que são mensuráveis no comportamento do animal (Rosso *et al.*, 2022).

O TLCE baseia-se em um paradigma de aproximação-evitação construído por meio da oposição de dois compartimentos naturais de roedores: a propensão a explorar o ambiente (principalmente os braços abertos, denotando ansiólise) e a propensão a permanecer em um ambiente seguro (nos braços fechados, denotando ansiogênese). Os roedores normalmente

evitam braços abertos que são considerados perigosos e, em vez disso, tendem a permanecer por mais tempo em braços fechados, e o aumento da exploração de braços abertos é interpretado tipicamente como um nível baixo de ansiedade. O aparelho é geralmente localizado 50 cm acima do chão e consiste em dois braços abertos e dois fechados, que formam um formato de “mais” ou cruz. Este teste permite a medição das entradas, definidas como todas as 4 patas colocadas em um braço. Há algumas diferenças de protocolo entre laboratórios, no presente estudo, foi escolhido colocar os animais de frente para um braço aberto, com o objetivo de garantir uma alta incidência de conflito (Carissimi *et al.*, 2018; Horii; Mctaggart; Kawaguchi, 2018; Shoji; Miyakawa, 2021).

Em suma, nos resultados obtidos, o DZP e a FA II (nas doses de 3 e 6 mg/kg) não apresentaram efeito significativo estatisticamente em relação ao número de entradas nos braços abertos, no entanto, ambos aumentaram o tempo de permanência na área aberta de forma significativa estatisticamente, o que sugere um efeito ansiolítico destas drogas. Ressalta-se que a FA II na dose de 9 mg/kg apresentou resultado significativo no número de entrada nos braços abertos e no tempo de permanência nos braços abertos. No entanto, no parâmetro de tempo de permanência nos braços abertos, a dose de 9 mg/kg, embora tenha apresentado efeito ansiolítico, a magnitude foi menor que a da dose de 6 mg/kg. Corroborando com os estudos de Cameron *et al.*, (2018), observou-se que o aumento da dose do DMT pode ocasionar em efeitos alucinógenos. A pesquisa menciona que doses alucinógenas do DMT em ratos resultam em mudanças comportamentais, incluindo redução da locomoção exploratória. Esta inversão no efeito, de uma resposta inicialmente ansiogênica para posteriormente ansiolítica, reforça a hipótese de que o DMT pode modular os circuitos serotoninérgicos de maneira dose-dependente.

No mesmo teste, o DZP, apesar de não ter alterado, do ponto de vista estatístico, de forma significativa, o número de entrada dos camundongos nos braços abertos, demonstrou capacidade de aumentar o tempo de permanência destes animais nos braços abertos, uma vez que este fármaco, da classe dos BZDs, possui efeito ansiolítico mediado pelos receptores GABA-A (Silva; Silva; Guedes, 2022).

Em relação ao número de entrada nos braços abertos, observa-se que o DZP se encontra próximo ao veículo. É importante ressaltar que em doses que causam relaxamento muscular significativo, pode haver diminuição da atividade locomotora, de modo a influenciar o número de entradas nos braços abertos. Este efeito pode mascarar o aumento esperado do número de

entradas, resultando em valores similares aos do grupo veículo. Além disso, a sedação leve induzida pelo DZP pode reduzir a exploração do labirinto, uma vez que houve aumento no tempo de permanência nos braços abertos (efeito ansiolítico). Em relação ao tempo de permanência nos braços fechados, o BZD e a FA II (nas doses de 3 e 6 mg/kg), aumentaram de maneira significativa o tempo de permanência dos camundongos quando comparados ao grupo veículo.

Os achados neste estudo corroboram com pesquisas encontradas na literatura. Pędzich *et al.*, (2022) demonstraram que a utilização de psicodélicos não prejudica o comportamento exploratório, assim como reduz o comportamento de evitação de camundongos C57BL/6. Há evidências de que a ativação do receptor 5-HT_{2A} tenha uma influência na redução do medo, de modo a contribuir para o comportamento exploratório, bem como para a redução do comportamento ansioso, exercendo, assim um impacto duplo sobre o medo e a ansiedade (Hagsäter *et al.*, 2021). Por conta disso, o efeito ansiolítico da FA II é perceptível nos parâmetros avaliados no TCLE. O que também pode ser explicado pela presença de alcalóides na FA II, como o DMT, ao qual já foi atribuído um efeito ansiolítico (Ferreira *et al.*, 2024).

Com o objetivo de complementar os resultados do TLCE na verificação do potencial ansiolítico da FA II, realizou-se o TCCE. O TCCE se baseia na inata aversão dos roedores a áreas muito iluminadas e no comportamento exploratório espontâneo destes em resposta a leves estressores, ambiente novo e luz. Quando um animal é exposto a um ambiente desconhecido ou a novos objetivos ocorre uma situação de conflito natural. O conflito consiste na tendência de explorar e a tendência inicial de evitar o desconhecido (neofobia). No TCCE, o aumento induzido por drogas em comportamentos na parte branca de uma caixa que possui dois compartimentos, é sugerido como um índice da atividade ansiolítica. Um aumento nas transições sem um aumento na locomoção espontânea é considerado como reflexo da atividade ansiolítica. As transições foram relatadas como um índice de atividade-exploração devido à habituação ao longo do tempo, e o tempo gasto em cada compartimento como um reflexo da aversão (Bourin; Hascoët, 2003).

Nos resultados obtidos do teste, em relação ao tempo de latência, o DZP e as doses de 3, 6 e 9 mg/kg apresentaram resultados significativos. A latência está relacionada ao comportamento de explorar de forma espontânea o ambiente iluminado, ou evitá-lo. Latências mais curtas sugerem um baixo comportamento semelhante à ansiedade (Arrant; Schramm-Sapya; Kuhn, 2013). Dessa forma, ao reduzir o tempo de latência, os grupos tratados com FA

II apresentaram efeito ansiolítico. No entanto, em relação ao tempo gasto na área clara, além do DZP, apenas a dose de 3 mg/kg da FA II obteve resultado significativo, quando comparada ao grupo veículo. Por conta disso, pode haver uma redução na atividade locomotora dos animais em doses acima de 3 mg/kg.

Outras pesquisas já demonstraram este efeito ao utilizar psicodélicos indólicos, como o DMT e o LSD. Foi proposto que a redução na atividade locomotora seria devido ao aumento na evitação de ambientes novos. Os alucinógenos aumentam a evitação em ambientes novos, sugerindo que provavelmente também agem aumentando o medo em espaços abertos, semelhante à agorafobia em humanos, que também é exibido em roedores, mesmo que haja habituação anterior aos testes. Em humanos, é sabido que os efeitos do LSD e outros alucinógenos são dependentes do ambiente, como a reatividade ao ambiente, em especial a resposta a estímulos ameaçadores ou desagradáveis, sendo acentuadamente aumentada. Logo, a evitação aumentada em áreas novas e abertas observadas em roedores posteriormente à administração de alucinógenos pode ser análoga à reatividade aumentada a estímulos ambientais observada em humanos (Halberstadt; Geyer, 2016).

Analisando os resultados do TCLE e TCCE, é importante ressaltar que pode haver uma influência diferente dos psicodélicos na ansiedade gerada em testes que exploram os campos iluminados *versus* conflito de segurança e altura *versus* conflitos de segurança. Dessa forma, isto demonstraria uma sensibilidade maior dos animais sob o efeito de substâncias psicodélicas, como o DMT, para altura do que para campos abertos iluminados, uma vez que o efeito ansiolítico da FA II foi mais perceptível nos parâmetros do labirinto em cruz elevado em comparação com a caixa claro/escuro.

Entre os testes comportamentais para roedores, o teste de campo aberto é o mais popular, consistindo em uma arena bem iluminada, cercada por paredes, embora tenha diversas modificações. Durante o teste, coloca-se um animal dentro da arena e os resultados comportamentais são registrados. O teste foi originalmente estabelecido para avaliar a emocionalidade em ratos, de modo a utilizar a micção e a defecação como medidas de timidez. A utilização deste teste, então, estendeu-se para avaliar uma gama maior de características comportamentais e condições psiquiátricas. Assim, utiliza-se o teste para verificar o efeito de drogas sedativas ou estimulantes, assim como a ansiedade expressa pelos animais. Acredita-se que a ansiedade seja responsável por suprimir o impulso dos animais para explorar um novo

ambiente, enquanto vice-versa, pode-se prever que os animais com comportamentos menos ansiosos explorem comparativamente mais (Rosso *et al.*, 2022).

Dessa forma, para avaliar a locomoção e efeitos ansiolíticos da FA II em camundongos C57BL/6, o teste do campo aberto também foi utilizado. Este teste é utilizado para averiguar a ansiedade dos animais por meio de parâmetros como o número de cruzamentos e comportamentos estereotipados como *grooming* e *rearing* (Sestakova *et al.*, 2013). Dessa maneira, a atividade locomotora, investigada também nos testes da caixa claro/escuro e labirinto em cruz elevado, são medidos neste experimento por meio dos parâmetros: número de cruzamentos e frequência de *rearing*. Segundo Kraeuter; Guest; Sarnyai, (2018) uma frequência alta observada nestes comportamentos pressupõe um menor nível de ansiedade, em comparação com os animais do grupo controle. Em oposto a isso, o comportamento de autolimpeza, o *grooming*, ocorre em maior frequência nos momentos de estresse, por exemplo, quando o animal é colocado em um ambiente novo. Uma vez que o comportamento de higiene ajuda no alívio de ansiedade em situações estressantes (Viana *et al.*, 2023).

No TCA, o número de cruzamentos e a frequência de *rearing* são geralmente utilizados como medidas de atividade locomotora, assim como medidas de exploração e ansiedade. Desse modo, uma frequência alta nestes comportamentos indica um aumento de locomoção e exploração, e se refere a um nível menor de ansiedade. O comportamento de *rearing*, geralmente, é tido como um índice de emocionalidade do roedor, ou seja, um aumento da frequência de *rearing* é associado ao comportamento exploratório. O comportamento de *grooming*, que consiste em movimentos rápidos de limpeza das patas dianteiras em direção ao rosto e/ou ao corpo, é uma resposta de deslocamento, de maneira que é esperado que aconteça na exposição a um ambiente novo (Zimcikova *et al.*, 2017).

Em relação aos efeitos comportamentais observados no TCA, o DZP, utilizado como controle positivo nesta pesquisa, é responsável por reduzir o número de cruzamentos, *grooming* e *rearing*. Dessarte, o DZP interfere de maneira negativa na mobilidade dos animais. Nesta pesquisa, os resultados obtidos com o DZP validam os achados na literatura, ao reduzir dois dos três parâmetros estudados. No parâmetro de número de cruzamentos dos animais, apenas a dose de 9 mg/kg apresentou efeito significativo, aumentando o número de cruzamento dos animais quando comparado ao grupo veículo. Por conta disso, pode-se inferir que os agonistas 5-HT_{2A} presentes na FA II (bufotenina, DMT e yurenamina) não são ansiogênicos, uma vez que não são capazes de alterar a atividade locomotora. Ademais, com o aumento da dose, como

a de 9 mg/kg, pode-se diminuir a aversão e o medo de ambientes novos. Estes comportamentos são semelhantes aos que já foram demonstrados na literatura (Hagsäter *et al.*, 2021).

No que se refere ao número de *grooming*, comportamento semelhante à ansiedade e desencadeado em momentos estressantes de acordo com Zimcikova *et al.*, (2017). As três doses de FA II (3, 6 e 9 mg/kg) foram capazes de reduzir significativamente este comportamento. No entanto, no parâmetro *rearing*, nenhuma das doses da FA II apresentou efeito significativo. Os achados comportamentais neste teste constataam que a FA II é capaz de produzir um efeito ansiolítico sem interferir na mobilidade dos animais, podendo conferir uma vantagem em comparação com os ansiolíticos, como o DZP.

Foi avaliado também o efeito antidepressivo da FA II, por meio do TSC, uma vez que ansiedade e depressão podem coexistir. O TSC consiste em um método em que um camundongo ou rato é pendurado ao fixar sua cauda em uma caixa ou haste usando fita adesiva ou material similar. Então, registra-se o comportamento obtido e o comportamento depressivo é estimado pelo tempo em que o animal suspenso permanece imóvel. Baseia-se na observação de que os roedores, após movimentos iniciais orientados para a fuga, desenvolvem uma postura imóvel ao serem colocados em uma situação estressante e inescapável. No teste, a situação estressante envolve o estresse hemodinâmico de serem pendurados de forma incontável pela cauda. Caso os tratamentos antidepressivos forem administrados anteriormente ao teste, os animais persistirão ativamente em comportamentos direcionados à fuga por períodos mais longos do que após o tratamento com veículo. É realizado por um período de 6 minutos e os tratamentos antidepressivos agudos diminuem esses escores de imobilidade (Ueno *et al.*, 2022; Cryan; Mombereau; Vassout, 2005).

No TSC, como controle positivo, foi utilizada a Flu, que pertence à classe dos ISRSs, representando a terapia farmacológica mais utilizada para a depressão (Micheli *et al.*, 2018). Nos resultados obtidos através da realização do teste, em relação ao tempo de imobilidade, todas as doses da FA II (3, 6 e 9 mg/kg) exibiram efeitos significativos, reduzindo o tempo de imobilidade dos animais. Assim como a Flu, que também apresentou resultado significativo no mesmo parâmetro analisado, ao diminuir o tempo de imobilidade dos camundongos C57BL/6. Em consonância com achados na literatura, Takaba *et al.*, (2023) obtiveram um resultado semelhante ao usar um psicodélico serotoninérgico como a psilocibina no TSC.

Para verificar se a FA II causa prejuízos na coordenação motora dos camundongos, realizou-se o RotaRod. Neste teste, o número de quedas e o tempo de permanência na barra giratória são utilizados como parâmetros para verificar se a droga administrada pode afetar a coordenação motora do animal. Dessa maneira, um déficit na coordenação motora interfere no desempenho dos roedores no modelo e, conseqüentemente, há aumento no número de quedas e redução do tempo de permanência destes animais na barra giratória (Doukkali *et al.*, 2015).

No RotaRod, apenas a dose de 3 mg/kg apresentou um efeito significativo ao aumentar o número de quedas dos animais em comparação com o veículo. Este resultado sugere que esta dose específica pode interferir no controle motor devido, possivelmente, a um efeito sedativo ou alteração na função neuromuscular. Entretanto, este efeito não foi observado nas doses mais altas (6 e 9 mg/kg), podendo indicar uma ativação de mecanismos compensatórios em doses superiores. Em contraste, o DZP, utilizado como controle positivo, reduziu significativamente o tempo de permanência no aparelho e aumentou o número de quedas, de forma a evidenciar seu efeito depressor na coordenação motora, característico de BZDs (Stanley *et al.*, 2005). Em relação ao tempo de permanência dos camundongos no aparelho quando comparados ao grupo controle, as três doses da FA II não alteraram significativamente este parâmetro. Isto sugere que, apesar do aumento no número de quedas com a dose de 3 mg/kg, a FA II não compromete, de maneira significativa, a resistência dos animais na coordenação motora, diferentemente do DZP, que comprometeu ambos os parâmetros analisados.

7 CONCLUSÃO

Nos testes *in silico*, a Bufotenina e o DMT atravessaram livremente a BHE, enquanto a Yuremamina demonstrou permeabilidade moderada. Todos os compostos apresentaram média permeabilidade em células Caco-2 e alta absorção intestinal. Em relação à PPB, a Bufotenina e o DMT demonstraram baixa afinidade, e a Yuremamina demonstrou alta ligação. Nenhum dos compostos inibiu a P-gp. Em relação ao metabolismo das enzimas presentes no Citocromo P450, a Bufotenina e o DMT foram identificados como substratos fracos da CYP3A4, sem efeito inibitório sobre essa enzima. Já a Yuremamina foi caracterizada como substrato e inibidor da CYP3A4. Em relação ao risco cardíaco, a Bufotenina e o DMT apresentaram risco médio no gene hERG, e a Yuremamina demonstrou alto risco. Todos os compostos apresentaram resultados negativos para mutagenicidade nos testes TA1535 +S9, TA100 +S9 e TA100 -S9,

no entanto, apenas a Yuremamina demonstrou resultado positivo para mutagenicidade na cepa TA1535 -S9.

No *docking* molecular, foi demonstrado que a Bufotenina, o DMT e a Yuremamina interagem com os sítios ativos dos alvos serotoninérgicos 5HT_{1A}, 5HT_{2A} e 5HT_{1B}. Nos estudos comportamentais, a FA II demonstrou potencial ansiolítico e antidepressivo, conforme evidenciado pelos testes comportamentais TCLE, TCCE, TCA e TSC. No teste RotaRod, a FA II não comprometeu a função motora, o que representa uma vantagem em relação ao DZP. Diante disso, a FA II surge como uma alternativa promissora para o tratamento de transtornos ansiosos e depressivos.

REFERÊNCIAS

- ADWAS, A. A.; JBIREAL, J. M.; AZAB, A. E. Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. **East African Scholars Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 10, p. 80-91. 2019.
- AGU, P. C. *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 17 ago. 2023.
- ALMEIDA, D. F.; ASSIS, T. J. C. F.; SILVA, A. L. P. Dimetiltryptamina: alcalóide alucinógeno e seus efeitos no Sistema Nervoso Central. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 1, p. 28, 20 jan. 2018.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, v. 5, n. 5, 2013.
- AMIN, MD. L. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. **Drug Target Insights**, v. 7, p. DTI.S12519, jan. 2013.
- ANDO, H.; HISAKA, A.; SUZUKI, H. A New Physiologically Based Pharmacokinetic Model for the Prediction of Gastrointestinal Drug Absorption: Translocation Model. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 43, n. 4, p. 590–602, 23 jan. 2015.
- ARRANT, A. E.; SCHRAMM-SAPYTA, N. L.; KUHN, C. M. Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. **Behavioural Brain Research**, v. 256, p. 119–127, nov. 2013.
- BAHI, A.; DREYER, J.-L. Dopamine transporter (DAT) knockdown in the nucleus accumbens improves anxiety- and depression-related behaviors in adult mice. **Behavioural Brain Research**, v. 359, p. 104–115, fev. 2019.
- BAKCHI, B. *et al.* An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. **Journal of Molecular Structure**, v. 1259, p. 132712, jul. 2022.
- BARKER, S. A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. 536, 6 ago. 2018.
- BARROSO, Lysrayane Kerullen David. **Estudo da atividade antidepressiva do Carvacrol em modelo de depressão induzida pela corticosterona em camundongos**. 2021.
- BASTOS, K. Z. C. *et al.* In silico analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of drugs in research for the treatment of COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e529119450, 4 nov. 2020.
- BELIVEAU, V. *et al.* A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 120–128, 17 nov. 2016.
- BENSON, C. *et al.* Biogenic Amines and the Amino Acids GABA and Glutamate: Relationships with Pain and Depression. **Modern trends in pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 67–79, 2015.

BEZERRA, J. J. L.; PINHEIRO, A. A. V.; LUCENA, R. B. Phytochemistry and teratogenic potential of *Mimosa tenuiflora* (willd.) poir. (Fabaceae) in ruminants: A systematic review. **Toxicon**, s. l., v. 195, p.78-85, mar. 2021.

BLIER, P.; WARD, N. M. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? **Biological Psychiatry**, v. 53, n. 3, p. 193–203, fev. 2003.

BOURIN, M.; HASCOËT, M. The mouse light/dark box test. **European journal of pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 55–65, 2003.

BRIGITTA, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. **Pathophysiology of Depression**, v. 4, n. 1, p. 7–20, 1 abr. 2022.

BRIZON, F. P. Relação entre alto consumo de carboidratos e sintomas de ansiedade em adultos: uma revisão sistemática. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 05, n. 08, p. 171–183, 31 ago. 2023.

Calixto, L. A. Métodos de análise da rosiglitazona e pioglitazona e de seus principais metabólitos: aplicações de estudo de metabolismo in vitro. 2012. 148f. Tese (doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto –Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

CALVERT, M. B.; SPERRY, J. Bioinspired total synthesis and structural revision of yuremamine, an alkaloid from the entheogenic plant *Mimosa tenuiflora*. **Chemical Communications**, v. 51, n. 28, p. 6202–6205, 2015.

CAMERON, L. P. *et al.* Effects of N,N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 1582–1590, 17 abr. 2018.

CANDELA GONZÁLEZ-ARIAS *et al.* Dysfunctional serotonergic neuron-astrocyte signaling in depressive-like states. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 9, p. 3856–3873, 1 set. 2023.

CARHART-HARRIS, R. L.; GOODWIN, G. M. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 11, p. 2105–2113, 26 abr. 2017.

CARISSIMI, A. *et al.* Intermittent hypoxia, brain glyoxalase-1 and glutathione reductase-1, and anxiety-like behavior in mice. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 40, n. 4, p. 376–381, 9 ago. 2018.

CARVALHO, L. G.; LEITE, S. DA C.; COSTA, D. DE A. F. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25178–e25178, 5 ago. 2021.

CARVALHO, P. E. R. Espécies arbóreas brasileiras. **Embrapa**, Brasília - DF, v. 4, 2014.

CELADA, P. *et al.* The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 29, n. 4, p. 252, jul. 2004.

CHATZOU, M. *et al.* Multiple sequence alignment modeling: methods and applications. **Briefings in Bioinformatics**, v. 17, n. 6, p. 1009–1023, 27 nov. 2015.

COPPEN, A. *et al.* TRYPTOPHAN IN THE TREATMENT OF DEPRESSION. **The Lancet**, v. 290, n. 7527, p. 1178–1180, dez. 1967.

COPPEN, A. The Biochemistry of Affective Disorders. **British Journal of Psychiatry**, v. 113, n. 504, p. 1237–1264, nov. 1967.

COSTA, C. A. F. DA *et al.* Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos na sociedade moderna: uma revisão sistemática/ Indiscriminated use of benzodiazepines in modern society: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 18067–18075, 2020.

CRAWLEY, J.; GOODWIN, F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 13, n. 2, p. 167–170, ago. 1980.

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 571–625, jan. 2005.

CUNHA, M. DE F.; GANDINI, R. DE C. Adesão e não-adesão ao tratamento farmacológico para depressão. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 25, n. 3, p. 409–418, set. 2009.

CUNHA, T. D. H.; SILVA, Y. V. N. DA. Principais efeitos terapêuticos da jurema preta (*mimosa tenuiflora* (willd.) Poir.) e as perspectivas existentes para produção de novos medicamentos fitoterápicos. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 15 dez. 2022.

DALAMA, A. S. *et al.* Efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos do transtorno de ansiedade generalizada. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 18, n. 1, p. e14270–e14270, 4 jan. 2025.

DANTAS, F. G. S. Teste de Ames para avaliação do potencial mutagênico de plantas medicinais e novas moléculas com atividades biológicas. 2019. 139f. Tese (doutorado). Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2019.

DE ARAÚJO CRUZ, J. H. *et al.* PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DO N, N-DIMETILTRIPTAMINA: UM ESTUDO IN SILICO. 2019.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, n. 27, p. 101–111, jun. 2017.

DOLABELA, M. F. *et al.* Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Fiocruz.br**, 2018.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 65–72, mar. 2016.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 423–434, jan. 2020.

DOUKKALI, Z. *et al.* Evaluation of anxiolytic activity of methanolic extract of *Urtica urens* in a mice model. **Behavioral and Brain Functions**, v. 11, n. 1, 24 abr. 2015.

DUARTE-FILHO, L. A. M. DE S. *et al.* β -carboline-independent antidepressant-like effect of the standardized extract of the barks of *Mimosa tenuiflora* (Willd) Poir. occurs via 5-HT_{2A/2C} receptors in mice. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 36, n. 7, p. 836–848, 1 jul. 2022.

DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A Note on a Simple Apparatus for Detecting Neurological Deficit in Rats and Mice**College of Pharmacy, University of Nebraska, Lincoln 8. **Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)**, v. 46, n. 3, p. 208–209, mar. 1957.

EMERSON *et al.* Phytopharmacological aspects of *Mimosa tenuiflora* (Willd.) poir.: a systematic review of preclinical data. **Phytochemistry Reviews**, 20 fev. 2024.

EVENSETH, L. S. M.; GABRIELSEN, M.; SYLTE, I. The GABAB Receptor—Structure, Ligand Binding and Drug Development. **Molecules**, v. 25, n. 13, p. 3093, 7 jul. 2020.

FERNANDES, G. *et al.* Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do “sistema nervoso central”. **Arq. ciênc. saúde**, p. 117–121, 2006.

FERNANDES, Márcia Astrês *et al.* Prevalência de sintomas ansiosos e depressivos em universitários de uma instituição pública. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, p. 2169–2175, 2018.

FERRARI, F.; VILLA, R. F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 4847–4865, 2017.

FERREIRA, J. *et al.* The anxiolytic-like effect of the alkaloid fraction of the psychedelic plant *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. **Natural Products Research**, 2024.

FERREIRA, J. V. B. P. *et al.* The anxiolytic-like effect of the alkaloid fraction of the psychedelic plant *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. **Natural Product Research**, p. 1–3, 18 set. 2024.

FIDIANINGSIH, I. *et al.* Mild anxiety and depression related to elevated dopamine level. **Universa Medicina**, v. 38, n. 1, p. 48, 29 mar. 2019.

FIGUEIREDO, S. C. *et al.* Diagnóstico e tratamento da depressão: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 6, p. 1849–1859, 26 jun. 2024.

FRANCO, G. C. N. *et al.* Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac**, p. 16–28, 2007.

FREIRE, M. DE B. O. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 10, 11 mar. 2022.

FRIEDBERG, L. M. *et al.* “In vivo biosynthesis of N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-N,N-dimethyltryptamine, and bufotenine in *E. coli*”. **Metabolic Engineering**, v. 78, p. 61–71, 1 jul. 2023.

FU, B. M.; ZHAO, Z.; ZHU, D. Blood-Brain Barrier (BBB) Permeability and Transport Measurement In Vitro and In Vivo. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 2367, p. 105–122, 2021.

GAUJAC, A. **Estudos sobre o psicoativo N,N-dimetiltriptamina (DMT) em *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret e em bebidas consumidas em contexto religioso.** Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia, 2013.

GEIGER, H. A.; WURST, M. G.; DANIELS, R. N. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2438–2447, 29 jun. 2018.

GOLAN, D. *et al.* Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In: **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2014.

GOLDSCHEN-OHM, M. P. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1784, 30 nov. 2022.

GONÇALVES, M. J. M. *et al.* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: uma opção segura no tratamento da depressão em idosos. **Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás**, v. 2, n. 01, p. 126–134, 10 maio 2019.

GOODWIN, G. M.; STEIN, D. J. Generalised Anxiety Disorder and Depression: Contemporary Treatment Approaches. **Advances in Therapy**, v. 38, n. S2, p. 45–51, 21 ago. 2021.

HAGSÄTER, S. M. *et al.* A Complex Impact of Systemically Administered 5-HT_{2A} Receptor Ligands on Conditioned Fear. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 749–757, 6 jul. 2021.

HALBERSTADT, A. L.; GEYER, M. A. Effect of Hallucinogens on Unconditioned Behavior. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs**, v. 36, p. 159–199, 2016.

HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 13 dez. 2012.

HIMANSHU *et al.* A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 341–351, 31 ago. 2020.

HOLLAND, N.; ROBBINS, T. W.; ROWE, J. B. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders. **Brain**, v. 144, n. 8, p. 2243–2256, 16 mar. 2021.

HORII, Y.; MCTAGGART, I.; KAWAGUCHI, M. Testing Animal Anxiety in Rats: Effects of Open Arm Ledges and Closed Arm Wall Transparency in Elevated Plus Maze Test. **Journal of Visualized Experiments**, n. 136, 29 jun. 2018.

HOWARD, M. *et al.* Plasma Protein Binding in Drug Discovery and Development. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 13, n. 2, p. 170–187, 1 fev. 2010.

JING, Y. *et al.* *In silico* prediction of hERG inhibition. **Future Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 571–586, 1 abr. 2015.

JONES, L. A. *et al.* The ever-changing roles of serotonin. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 125, p. 105776, ago. 2020.

JÚNIOR, E. G. S. S.; DR. ARLAN, A. D. S. G. ESTUDO POR DOCAGEM MOLECULAR DE INIBIDORES DA ENZIMA GSK-3 β : UMA PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR. **Revista Ifes Ciência**, v. 5, n. 1, p. 243–256, 15 jun. 2019.

KAASIK, H. *et al.* Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 53, n. 1, p. 65–75, 8 set. 2020.

KALUEFF, A. V.; NUTT, D. J. Role of GABA in anxiety and depression. **Depression and Anxiety**, v. 24, n. 7, p. 495–517, 2007.

KAM, P. C. A.; CHANG, G. W. M. Selective serotonin reuptake inhibitors Pharmacology and clinical implications in anaesthesia and critical care medicine. **Anaesthesia**, v. 52, n. 10, p. 982–988, out. 1997.

KANDOLA, A. *et al.* Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 8, 24 jul. 2018.

KAUFFMANN, K. *et al.* Alternative type of Ames test allows for dynamic mutagenicity detection by online monitoring of respiration activity. **Science of The Total Environment**, v. 726, p. 137862–137862, 1 jul. 2020.

KOSKINEN, M.-K.; HOVATTA, I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. **Trends in Neurosciences**, v. 46, n. 4, 22 fev. 2023.

KRAEUTER, A.-K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, p. 99–103, 11 dez. 2018.

LADER, M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? **Addiction**, v. 106, n. 12, p. 2086–2109, 17 out. 2011.

LIMA, V. M. DE; MARINHO, M. G. S. M. DA C. Relatos de exploradores e viajantes e primeiras pesquisas científicas com a ayahuasca, 1850-1950, no debate atual sobre o “renascimento psicodélico”. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 30, p. e2023023, 10 jul. 2023.

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

LIU, Y.; ZHAO, J.; GUO, W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. **Frontiers in Psychology**, v. 9, n. 2201, 21 nov. 2018.

LOPES, A. B. *et al.* Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 35, p. e8773, 6 set. 2021.

LOPES, A. B. *et al.* Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 35, p. e8773, 6 set. 2021.

LOWE, H. *et al.* Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2520, 14 abr. 2022.

LUAN, L. X. *et al.* Psychological and physiological effects of extended DMT. **Journal of Psychopharmacology**, 28 out. 2023.

LUCAS, D. S. *et al.* Microsite abiotic conditions and juvenile response under three early successional shrub/tree species in a SEMI-ARID region. **Austral ecology**, v. 47, n. 4, p. 841–851, 18 mar. 2022.

MACHADO, L. C. *et al.* Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos do Alcaloide N, N – Dimetiltryptamina (DMT). **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 1, p. 259, 11 mar. 2020.

MAGALHÃES, K. do N.; BANDEIRA, M. A. M.; MONTEIRO, M. P. Plantas medicinais da caatinga do nordeste brasileiro: Etnofarmacopeia do Professor Francisco José de Abreu Matos. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2020.

MARON, E.; NUTT, D. Biological markers of generalized anxiety disorder. **Generalized Anxiety Disorders**, v. 19, n. 2, p. 147–158, jun. 2017.

MAYBERG, H. S. *et al.* Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. **NeuroReport**, v. 8, n. 4, p. 1057, 3 mar. 1997.

MCBRIDE, M. C. Bufotenine: Toward an Understanding of Possible Psychoactive Mechanisms. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 32, n. 3, p. 321–331, 1 set. 2000.

MENG, X.-Y. *et al.* Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. **Current Computer Aided-Drug Design**, v. 7, n. 2, p. 146–157, 1 jun. 2011.

MICHELI, L. *et al.* Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. **Brain Research Bulletin**, v. 143, n. 143, p. 181–193, out. 2018.

MILLAN, M. J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 110, n. 2, p. 135–370, 1 maio 2006.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24–40, 1999.

MORRIS, G. M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 27 dez. 2009.

MUTTONI, S.; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 258, n. 1, p. 11–24, nov. 2019.

NIAZI, S. K.; MARIAM, Z. Computer-Aided Drug Design and Drug Discovery: A Prospective Analysis. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 1, p. 22–22, 22 dez. 2023.

NICOLAS, C. *et al.* Linking emotional valence and anxiety in a mouse insula-amygdala circuit. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5073, 21 ago. 2023.

PALHANO-FONTES, F. *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655–663, 15 jun. 2018.

PĘDZICH, B. D. *et al.* Effects of a psychedelic 5-HT_{2A} receptor agonist on anxiety-related behavior and fear processing in mice. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 7, p. 1304–1314, 21 abr. 2022.

PEREZ-CABALLERO, L. *et al.* Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**, v. 377, n. 1, p. 107–113, 10 jan. 2019.

PIGA, B. M. F.; SHIMA, V. T. B.; ROMANICH, F. M. D. F. Análise das prescrições de ansiolíticos e antidepressivos antes e durante a pandemia da COVID-19/ Analysis of prescriptions for anxiolytics and antidepressants before and during the COVID-19 Pandemic. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 107178–107193, 22 nov. 2021.

PIMENTEL, V. D. *et al.* AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO e FARMACOCINÉTICO *in silico* de ANADANTOFLAVONA. **Antonella Carvalho de Oliveira eBooks**, p. 20–25, 14 fev. 2019.

PINTO, R. *et al.* Unraveling the metabolomic profile and acute toxicity of ethanolic extract from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. root bark. **Toxicon**, p. 108076–108076, 1 ago. 2024.

PLATT, S. R. The role of glutamate in central nervous system health and disease – A review. **The Veterinary Journal**, v. 173, n. 2, p. 278–286, mar. 2007.

POLLAN, M. **Como mudar sua mente: O que a nova ciência das substâncias psicodélicas pode nos ensinar sobre consciência, morte, vícios, depressão e transcendência.** [s.l.] Editora Intrínseca, 2018.

POURHAMZEH, M. *et al.* The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 42, 2 mar. 2021.

PSIQUIATRIA, Associação Americana de. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV. 4 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.

PYTLIAK, M. *et al.* Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. **Physiological Research**, v. 60, n. 1, p. 15–25, 14 fev. 2011.

RIVERA, J. G. B. *et al.* Impacto da automedicação de fármacos benzodiazepínicos / Impact of self-medication of benzodiazepine drugs. **BRAZILIAN APPLIED SCIENCE REVIEW**, v. 5, n. 4, p. 1767–1780, 8 jul. 2021.

RIZWAN, K. *et al.* Phytochemistry and Diverse Pharmacology of Genus Mimosa: A Review. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 83, 5 jan. 2022.

RODRIGUES, L. S. *et al.* Effects of ayahuasca and its alkaloids on substance use disorders: an updated (2016–2020) systematic review of preclinical and human studies. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 29 abr. 2021.

RODRIGUES, M. de F. Efeito gastroprotetor e imunomodulador de *Mimosa tenuiflora* (Willd.) poir (Fabaceae). 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas.) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

RODRIGUES, S. Introdução ao uso de psicodélicos em psicoterapia (apostila do minicurso da Associação Psicodélica do Brasil). Rio de Janeiro: APB, 2019.

ROSSO, M. *et al.* Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: A systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 143, n. 104928, p. 104928, 1 dez. 2022.

SANCHEZ-VIVES, M. V. *et al.* GABAB receptors: modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity. **Neuroscience**, v. 456, p. 131–142, fev. 2021.

SANTOS *et al.* Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). **Boletim Informativo Geum**, v. 9, n. 2, p. 31, 2018.

SANTOS, R. F. *et al.* Propriedades antimicrobianas de extratos da casca de jurema-preta (*mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) / Antimicrobial properties of jurema-preta (*mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) pear extracts. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 16915–16930, 9 mar. 2022.

SAÚDE, Organização Mundial de. Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID 10. 3 ed. São Paulo: EDUSP; 1997.

SAVOLDI, R.; ROAZZI, A.; CLARA, R. Mystical and Ego-Dissolution Experiences in Ayahuasca and Jurema Holistic Rituals: An Exploratory Study. **International journal for the psychology of religion/The International journal for the psychology of religion**, v. 33, n. 4, p. 332–360, 13 abr. 2023.

SESTAKOVA, N. *et al.* Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 6, n. 3, p. 126–135, 1 set. 2013.

SHELTON, R. C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. **Antidepressants**, v. 250, p. 145–180, 2018.

SHOJI, H.; MIYAKAWA, T. Effects of test experience, closed-arm wall color, and illumination level on behavior and plasma corticosterone response in an elevated plus maze in

male C57BL/6J mice: a challenge against conventional interpretation of the test. **Molecular Brain**, v. 14, n. 1, 15 fev. 2021.

SILVA, B. C. S. DA; COLACITE, J.; SOUZA, L. F. A. DE. O uso de fitoterápicos no tratamento da ansiedade: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 6, p. e11813646095, 20 jun. 2024.

SILVA, H. H. M. *et al.* Proposta de modificação molecular: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos “in silico” de fármacos barbitúricos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e5291111335680, 14 out. 2022.

SILVA, M. V. DA; SILVA, J. L. DA; GUEDES, J. P. Riscos associados ao uso abusivo de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e131111537040, 12 nov. 2022.

SOUSA, G. A. DE *et al.* Análise in silico da farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade de dois compostos isolados da *Actinidia deliciosa* para investigação do seu potencial anti-hiperlipêmico. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e790974679–e790974679, 14 jun. 2020.

SOUSA, G. DOS S. *et al.* AS CONSEQUÊNCIAS E OS EFEITOS DECORRENTES DO USO INDISCRIMINADO E PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS – COMPOSTOS BDZ: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 2, 12 jan. 2020.

SOUSA, P. C. M. DE *et al.* *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir e *Anadenanthera colubrina* como alternativas no tratamento da adicção às drogas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e48710414251, 18 abr. 2021.

STANLEY, J. L. *et al.* The mouse beam walking assay offers improved sensitivity over the mouse rotarod in determining motor coordination deficits induced by benzodiazepines. **Journal of Psychopharmacology**, v. 19, n. 3, p. 221–227, maio 2005.

STEFFENS, D. C.; KRISHNAN, K. R. R. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. **Biological Psychiatry**, v. 43, n. 10, p. 705–712, maio 1998.

SYED FAHAD JAVAID *et al.* Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. **Middle East Current Psychiatry**, v. 30, n. 1, 26 maio 2023.

TAKABA, R. *et al.* Ethopharmacological evaluation of antidepressant-like effect of serotonergic psychedelics in C57BL/6J male mice. **Research Square (Research Square)**, 7 jul. 2023.

THOMPSON, S. M. Modulators of GABAA receptor-mediated inhibition in the treatment of neuropsychiatric disorders: past, present, and future. **Neuropsychopharmacology**, p. 1–13, 14 set. 2023.

THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3315–3321, 1 jun. 2006.

TIGER, M. *et al.* The 5-HT_{1B} receptor - a potential target for antidepressant treatment. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 5, p. 1317–1334, 2018.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455–461, 30 jan. 2010.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin – Summary of Knowledge and New Perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 342–356, mar. 2014.

UENO, H. *et al.* Effect of simultaneous testing of two mice in the tail suspension test and forced swim test. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 9224, 2 jun. 2022.

VAN DER WEELE, G. M. *et al.* Co-occurrence of depression and anxiety in elderly subjects aged 90 years and its relationship with functional status, quality of life and mortality. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 24, n. 6, p. 595–601, jun. 2009.

VAN LOO, H. M. *et al.* Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. **BMC Medicine**, v. 10, n. 1, dez. 2012.

VASWANI, M.; LINDA, F. K.; RAMESH, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 85–102, fev. 2003.

VEPSÄLÄINEN, J. J.; AURIOLA, S.; TUKIAINEN, M.; ROPPONEN, N.; CALLAWAY, J. C. Isolation and characterization of yuremamine, a new phytoindole. **Planta medica**, Uttar Pradesh - Índia, v. 71, n. 11, p. 1053-1057, 2005.

VIANA, H. K. M. M. C. *et al.* Involvement of the serotonergic system in the anxiolytic action mechanism of a liposomal formulation containing nimodipine (NMD-Lipo). **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 232, p. 173654, 2023.

VIEIRA, J. B. *et al.* A QSAR, Pharmacokinetic and Toxicological Study of New Artemisinin Compounds with Anticancer Activity. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 19, n. 8, p. 10670–10697, 24 jul. 2014.

WOJTAS, A.; GOŁEMBIOWSKA, K. Molecular and Medical Aspects of Psychedelics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 241, 23 dez. 2023.

World Health Organization. **Depressive disorder (depression)**. 2023. Disponível online: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acessado em: 25 abr. 2024.

ZHANG, A. *et al.* Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 42, n. 6, p. 1117–1141, 19 abr. 2019.

ZHAO, C. *et al.* Bufotenine and its derivatives: synthesis, analgesic effects identification and computational target prediction. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 19, n. 6, p. 454–463, 1 jun. 2021.

ZIMCIKOVA, E. *et al.* Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? **Seizure**, v. 52, p. 35–40, nov. 2017.

ZOICAS, I.; KORNHUBER, J. The Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Social Behavior in Rodents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1412, 20 mar. 2019.

ANEXO A – Comprovante de submissão de artigo proveniente da dissertação na revista *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.

24/02/25, 10:42

E-mail de Universidade Federal do Piauí - Confirming submission to Journal of Traditional and Complementary Medicine



Mauricio Pires de Moura do Amaral <maur.moura@ufpi.edu.br>

Confirming submission to Journal of Traditional and Complementary Medicine

1 mensagem

Journal of Traditional and Complementary Medicine <em@editorialmanager.com>

24 de fevereiro de 2025 às
10:40

Responder a: Journal of Traditional and Complementary Medicine <support@elsevier.com>

Para: Mauricio Amaral <maur.moura@ufpi.edu.br>

This is an automated message.

Effect of the psychedelic fraction obtained from the root bark of *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. in models of anxiety with C57BL6 mice

Dear Phd Amaral,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Journal of Traditional and Complementary Medicine.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/ejtcn/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Journal of Traditional and Complementary Medicine

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/kw/editorial+manager/For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

At Elsevier, we want to help all our authors to stay safe when publishing. Please be aware of fraudulent messages requesting money in return for the publication of your paper. If you are publishing open access with Elsevier, bear in mind that we will never request payment before the paper has been accepted. We have prepared some guidelines (<https://www.elsevier.com/connect/authors-update/seven-top-tips-on-stopping-apc-scams>) that you may find helpful, including a short video on Identifying fake acceptance letters (<https://www.youtube.com/watch?v=o5l8thD9XtE>). Please remember that you can contact Elsevier's Researcher Support team (<https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>) at any time if you have questions about your manuscript, and you can log into Editorial Manager to check the status of your manuscript (https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/29155/c/10530/supporthub/publishing/kw/status/).

#AU_EJTCM#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ejtcn/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

ANEXO B – Certificado de aprovação de experimentos emitido pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (CEUA – UFPI) sob o registro nº 720/2022.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Estudo de extratos alucinógenos obtidos de plantas e anfíbios dos biomas do cerrado, meio-norte e caatinga em ensaios de segurança toxicológica e atividade farmacológica para ansiedade, depressão e na fase hipercatifeia do ciclo adictivo de transtornos por uso de substâncias e adição”, registrada sob o nº 720/2022, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Mauricio Pires de Moura do Amaral do Departamento de Farmácia/CCS/UFPI que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de Pesquisa Científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **Aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPI) da Universidade Federal do Piauí, em Reunião na presente data 19/12/2023.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	01/08/2022 a 01/08/2026
Espécie/Linhagem/raça	Camundongo heterogênico/C57B1/6
Nº de Animais	2.801
Peso/ Idade	25-30g/ 6 semanas
Sexo	1.417 Machos e 1.384 Fêmeas
Origem	Biotério Central da UFPI
Local de alojamento dos animais durante o experimento	Biotério Setorial II - CCS/UFPI
Grau de Invasividade	G2

Teresina, 19 de dezembro de 2023.

Profª. Dra. Veruska Cavalcanti Barros
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais - CMPP/UFPI