



**UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI - URCA**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA - PRPGP**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOPROSPECÇÃO**  
**MOLECULAR**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS DA ADMINISTRAÇÃO**  
**AGUDA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Hyptis martiusii* Benth**  
**E SEU COMPOSTO MAJORITÁRIO – 1,8-CIENOL – EM**  
**CAMUNDONGOS**

**FRANCISCO RODOLPHO SOBREIRA DANTAS NÓBREGA DE**  
**FIGUEIRÊDO**

**CRATO – CE**  
**2015**

FRANCISCO RODOLPHO SOBREIRA DANTAS NÓBREGA DE  
FIGUEIRÊDO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS DA ADMINISTRAÇÃO  
AGUDA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Hyptis martiusii* Benth  
E SEU COMPOSTO MAJORITÁRIO – 1,8-CIENOL – EM  
CAMUNDONGOS**

Dissertação de mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-graduação em  
Bioprospecção Molecular da  
Universidade Regional do Cariri –  
URCA, como requisito parcial de  
obtenção do título de Mestre em  
Bioprospecção Molecular  
Área de concentração: Bioprospecção  
de Produtos Naturais; Linha de  
Pesquisa: Farmacologia de Produtos  
Naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Regina  
Kerntopf  
Co-orientador: Prof. Dr. Cícero  
Francisco Bezerra Felipe

**CRATO – CE  
2015**

Figueirêdo, Francisco Rodolpho Sobreira Dantas Nóbrega de.  
F475a Avaliação dos efeitos centrais da administração aguda do óleo essencial das folhas de *Hyptis martiusii* Benth e seu composto majoritário – 1,8-Cienol – em camundongos/ Francisco Rodolpho Sobreira Dantas Nóbrega de Figueirêdo – Crato-CE, 2015.

170p.; il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA. Área de concentração: Bioprospecção de Produtos Naturais; Linha de Pesquisa: Farmacologia de Produtos Naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Regina Kerntopf

Co-orientador: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

1. *Hyptis martiusii*; 2. Terpenos; 3. Sedação;  
4. Anticonvulsivante; 5. Esquizofrenia; 6. Antipsicótico.  
I. Título.

CDD:615.32

FRANCISCO RODOLPHO SOBREIRA DANTAS NÓBREGA DE  
FIGUEIRÊDO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS DA ADMINISTRAÇÃO  
AGUDA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Hyptis martiusii* Benth  
E SEU COMPOSTO MAJORITÁRIO – 1,8-CIENOL – EM  
CAMUNDONGOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA, como requisito parcial de obtenção do título de Mestre em Bioprospecção Molecular. Área de Concentração: Bioprospecção de Produtos Naturais; Linha de Pesquisa: Farmacologia de Produtos Naturais.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dra. Marta Regina Kerntopf Mendonça – Orientadora  
Universidade Regional do Cariri – URCA

---

Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe - Co-orientador  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

---

Profa. Dra. Maria Elizabeth Pereira Nobre – (Membro Externo)  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho (Membro Interno)  
Universidade Regional do Cariri – URCA

---

Prof. Dr. Irwin Rose Alencar de Menezes – Suplente  
Universidade Regional do Cariri - URCA

Dedico,

**A DEUS**, que sempre está comigo em todos os momentos me dando forças e me direcionando.

Aos meus pais, **Pedro Nóbrega de Figueirêdo** e postumamente à **Mary Hismênia Sobreira Dantas Nóbrega de Figueirêdo**, minha fortaleza de viver.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por minha vida e ensinamentos em todos os momentos;

À minha família, minhas irmãs e meu cunhado, **Andressa, Larissa e Caio**. Em especial aos meus pais, **Pedro Nóbrega de Figueirêdo**, meu melhor amigo e mentor, obrigado pelo incondicional apoio e a **Mary Hismênia Sobreira Dantas Nóbrega de Figueirêdo**, que sempre esteve ao meu lado e infelizmente não está conosco para dividir este momento de tanta alegria;

À minha namorada, **Juliana Ponciano Leite de Oliveira**, minha companheira, uma pessoa maravilhosa, compreensível e paciente que está sempre comigo. Aos meus futuros sogros **Francisco Ponciano de Oliveira e Maria Eugênia Leite de Oliveira**, presentes de Deus em minha vida, “ganhei mais um pai e uma mãe”.

A minha tia **Visalene Nóbrega de Figueirêdo**, por sempre acreditar em mim, pelo amor e carinho me dado. Serei eternamente grato por tudo que tens feito por mim. Obrigado Tia.

À minha orientadora, **Dra. Marta Regina Kerntopf**, professora, orientadora, uma amiga e uma mãe, uma pessoa que os laços serão mantidos além desta fase. Não faltam atributos para uma pessoa tão maravilhosa, alguém que ajuda com o coração cheio de muito amor e sabedoria. É uma mente brilhante e uma pesquisadora sem igual, dosa ciência e emoção, unindo de maneira inteligente o conhecimento e o sentimento materno em suas atitudes e decisões. Só tenho a agradecer, a ela, também, devo um grande passo na minha carreira acadêmica, o meu mestrado;

Ao meu co-orientador, **Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe**, o professor que sempre apostou em tudo que fiz desde a graduação. Pessoa querida, um pai, um amigo, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando e direcionando. Um pesquisador perspicaz, um grande neurocientista e farmacologista. Tenho um imenso orgulho de tê-lo presente na minha história acadêmica. A ele, também, devo um grande passo da minha carreira acadêmica, o meu mestrado;

Ao Professor **Dr. Irwin Rose de Alencar Menezes**, grande profissional e pesquisador;

À Professora **Dra. Roseli Barbosa, Dr. José Galberto Martins da Costa, M.Sc. Maria Flaviana Bezerra Moraes Braga, Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho e Profa. Dra. Maria Elizabeth Pereira Nobre**, grandes profissionais e grandes pesquisadores;

Ao Professor **Dr. Francisco Romero Cabral**, um grande pesquisador e colaborador de nosso trabalho;

Ao Professor **M.Sc. Allan Demétrius Leite de Oliveira**, por todo apoio e direcionamento;

Aos meus colegas **Valterlúcio dos Santos Sales** (Valter) e **Cristina Kelly de Souza Rodrigues** (Kelly), por sempre estarem comigo me apoiando e colaborando em todas as etapas deste trabalho, obrigado meus amigos;

À **Maria do Socorro da Silva** (Corrinha) e **Maria de Fátima Salviano da Silva** (Rose), por todo apoio e incondicional incentivo. Pessoas maravilhosas que sempre estiveram comigo. Obrigado minhas amigas;

Ao meu colega **Álefe Brito Monteiro**, por todo apoio durante os testes. Só tenho a agradecer.

À **Ana Jaqueline Bitu Primo**, uma excelente aluna de Professora Marta, que me acompanhou nos meus testes. Agradeço pela imensa ajuda;

À **Luzia Paulo da Cruz** (Luza) e **Erica Nascimento Amaro, Maria Raiele Nogueira da Costa e Tatyelle Bezerra Carvalho** pessoas prestativas e alunas aplicadas. Obrigado por todo apoio;

Aos **animais** de experimentação e **plantas** utilizados neste trabalho, pelo sacrifício de suas vidas em prol da ciência;

Aos amigos do Laboratório de Farmacologia e Química Medicinal - LFQM: **Renata, Rafael, Andreza Guedes, Andressa, Datiane Moraes, Severino Denício, Demontier, Emilly Balbino, Luiz Pereira, Maria Cristina, Rayane Oliveira.** Pela amizade, apoio, incentivo, pelo ambiente agradável de convívio. A convivência ao longo desses anos contribuiu para a minha formação acadêmica e pessoal e fez de mim uma pessoa melhor;

Aos amigos do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular – LMBM, por serem sempre solícitos quando precisei. Em especial, **Saulo Relison Tintino e João Vitor;**

Ao coordenador do Programa de Pós-graduação em Bios prospecção Molecular, **Professor Dr. Alysson Pontes Pinheiro,** às secretárias **Maria Andecieli Rolim de Brito e Maria Lenira Pereira,** por toda a gentileza em ajudar;

À **todos os Professores do Programa de Pós-Graduação Bioprospecção Molecular,** pelos os ensinamentos e disponibilidade;

À **Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ,** pelos animais cedidos e apoio na parceria para realização deste trabalho. À **Faculdade Leão Sampaio e Faculdade de Juazeiro do Norte,** pelo apoio na realização deste trabalho;

Ao Herbário Caririense Dárdano de Andrade - Lima na pessoa da **Professora Dra. Maria Arlene Pessôa da Silva,** pela identificação da espécie vegetal estudada.

Aos funcionários da URCA: **Fernando, Marcos, Seu Luís, Ivaneide, Fred e Seu Cícero** (mateiro) pela atenção dispensada;

À **Universidade Regional do Cariri – URCA** e a **todos** que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho;

À **CAPES, FUNCAP e CNPq,** pelo apoio financeiro.

Não te torne sábio aos teus próprios  
olhos. Teme a Deus e desvia-te do mal.  
Torne-se isso uma cura para o teu  
umbigo e refrigério para os teus ossos.  
Provérbios (3; 7, 8)

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS</b>	11
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	12
<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS</b>	14
<b>RESUMO</b>	15
<b>ABSTRACT</b>	16
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	17
1.2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	18
<b>2. REFERENCIAL TEORICO</b>	19
2.1 FAMILIA LAMIACEAE	19
2.2 GÊNERO <i>HYPTIS</i>	20
2.3 <i>Hyptis martiusii</i> Benth	37
<b>3. OBJETIVOS</b>	40
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
<b>4. METODOLOGIA</b>	42
4.1 MATERIAL	42
<b>4.1.1 Material Vegetal</b>	42
<b>4.1.2 Drogas</b>	44
<b>4.1.3 Animais</b>	44
<b>4.1.4 Exigências legais e aspectos éticos da pesquisa</b>	44
4.2. MÉTODOS	45
<b>4.2.1. Obtenção do Óleo Essencial</b>	45
<b>4.2.2. Análise química do óleo essencial (Cromatografia gasosa acoplada a Espectrometria de Massas)</b>	46
<b>4.2.3 Protocolo dos experimentos utilizados nos testes comportamentais</b>	47
<b>4.2.4 Teste hipocrático e determinação da dose letal mediana (DL<sub>50</sub>)</b>	48
<b>4.2.5 Teste do Campo Aberto</b>	49
<b>4.2.6 Teste do <i>Rota Rod</i></b>	50
<b>4.2.7 Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE)</b>	51
<b>4.2.8 Potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital</b>	53
<b>4.2.9 Potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico</b>	54
<b>4.2.10 Teste de convulsões induzidas por Pentilenotetrazol</b>	55

<b>4.2.11 Potencialização da Catalepsia induzida por haloperidol</b>	56
<b>4.2.12 Hipercinesia induzida por cetamina</b>	58
4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	58
<b>5. RESULTADOS</b>	59
5.1. ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL	59
5.2 TESTE HIPOCRÁTICO DE MALONE	60
5.3 CAMPO ABERTO (CA)	63
5.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MOTORA – <i>ROTA ROD</i>	66
5.5 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO	67
5.6 POTENCIALIZAÇÃO DO TEMPO DE SONO INDUZIDO POR PENTOBARBITAL	71
5.7 POTENCIALIZAÇÃO DO TEMPO DE SONO INDUZIDO POR ÉTER ETÍLICO	73
5.8 CONVULSÕES INDUZIDAS POR PENTILENOTETRAZOL	75
5.9 POTENCIALIZAÇÃO DA CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL	77
5.10 HIPERCINESIA INDUZIDA POR CETAMINA	79
<b>6. DISCUSSÃO</b>	81
<b>7. CONCLUSÃO</b>	95
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b>	96
<b>REFERÊNCIAS</b>	97
<b>ANEXOS</b>	120
<b>APÊNDICES</b>	129

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA – Análise de variância

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CA – Campo aberto

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CID – Classificação Internacional de Doenças

CG/EM – Cromatografia gasosa com espectrometria de massas

DS – Duração do Sono

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística

DZP – Diazepam

EPM – Erro padrão da média

GABA – Ácido gama aminobutírico

GABA<sub>A</sub> – Receptor do ácido gama-aminobutírico do tipo A

GABA<sub>B</sub> – Receptor do ácido gama-aminobutírico do tipo B

i.p. – Intraperitoneal

LS – latência de sono

NC – Número de cruzamentos

NE – Norepinefrina

NEBA – Número de entradas nos braços abertos

NEBF – Número de entradas nos braços fechados

NG – Número de *grooming*

NMDA – N-metil-D-Aspartato

NR – Número de *rearing*

OECD – *Organization for Economic Co-operation and Development*

OEHM – Óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTB – Pentobarbital sódico

PTZ – Pentilenotetrazol

r.p.m – Rotações por minuto

TPBA – Tempo de permanência nos braços abertos

TPBF – Tempo de permanência nos braços fechado

TS – Tempo de sono

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.3.1:</b> Aspectos botânicos da família Lamiaceae	37
<b>Figura 2.3.2:</b> Estrutura química do composto 1,8-cineol	39
<b>Figura 4.1.1:</b> Exsicata da espécie depositada no Herbário Cariense Dárdano de Andrade Lima	43
<b>Figura 4.2.1.1:</b> Fluxograma do método de extração do óleo essencial das folhas frescas de OEHM	46
<b>Figura 4.2.5.1:</b> Esquema representativo da investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre atividade locomotora do animal através do teste do Campo Aberto.	50
<b>Figura 4.2.6.1:</b> Esquema representativo a investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre coordenação motora do animal através do teste de <i>Rota Rod</i> .	51
<b>Figura 4.2.7.1:</b> Esquema representativo a investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre atividade ansiolítica do animal através do teste do Labirinto em Cruz Elevado.	52
<b>Figura 4.2.8.1:</b> Sistema utilizado no teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital	53
<b>Figura 4.2.9.1:</b> Sistema utilizado no teste de potencialização do tempo de sono etéreo.	55
<b>Figura 4.2.11.1:</b> Sistema utilizado no teste de catalepsia induzida por haloperidol	57
<b>Figura 5.3.1:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100, 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o número de cruzamentos (NC), de camundongos submetidos ao campo aberto	63
<b>Figura 5.3.2:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100, 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o Número de <i>grooming</i> (NG), de camundongos submetidos ao campo aberto	64
<b>Figura 5.3.3:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100, 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o <i>número de rearing</i> (NR) de camundongos submetidos ao campo aberto	65
<b>Figura 5.5.1:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o número de entradas dos camundongos nos braços abertos (NEBA)	67

<b>Figura 5.5.2:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o número de entradas dos camundongos nos braços fechados (NEBF)	69
<b>Figura 5.5.3:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o tempo de permanência dos camundongos nos braços abertos (TPBA)	70
<b>Figura 5.5.4:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre o tempo de permanência dos camundongos nos braços fechados (TPBF)	71
<b>Figura 5.6.1:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a latência de sono (medidos em segundos) dos camundongos tratados com pentobarbital 40 mg/Kg	72
<b>Figura 5.6.2:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a duração do sono (medidos em segundos) dos camundongos tratados com pentobarbital 40 mg/Kg	73
<b>Figura 5.7.1:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) sobre a latência de perda do reflexo postural induzido por éter	74
<b>Figura 5.7.2:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) sobre a duração do sono induzido por éter.	75
<b>Figura 5.8.1:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg), i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a latência da 1ª convulsão de camundongos tratados com pentilenotetrazol (PTZ) 80mg/Kg, via i.p.	76
<b>Figura 5.8.2:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg), i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a latência de morte de camundongos tratados com pentilenotetrazol (PTZ) 80mg/Kg, via i.p.	78
<b>Figura 5.9.1:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a potencialização da catalepsia induzida por haloperidol (5mg/Kg, i.p.) em camundongos	80
<b>Figura 5.10.1.:</b> Efeito do OEHM (25 e 200 mg/kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a hiperlocomoção induzida por cetamina em camundongos.	

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

**Quadro 5.2.1:** Principais alterações comportamentais registradas em 61 camundongos decorrentes da administração do OEHM via intraperitoneal em relação ao grupo controle salina 0.9%, i.p.

<b>Tabela 2.2.1:</b> Atividade antimicrobiana	22
<b>Tabela 2.2.2:</b> Atividade antifúngica	24
<b>Tabela 2.2.3:</b> Atividade anti-parasitária	25
<b>Tabela 2.2.4:</b> Atividade gastroprotetora	26
<b>Tabela 2.2.5:</b> Atividade anti-inflamatória	27
<b>Tabela 2.2.6:</b> Atividade antioxidante	28
<b>Tabela 2.2.7:</b> Atividade antinociceptiva	30
<b>Tabela 2.2.8:</b> Atividade vasorelaxante, cardioprotetora, hepatoprotetora, regeneradora e hipoglicemiante	32
<b>Tabela 2.2.9:</b> Atividade inseticida, repelente e larvicida	33
<b>Tabela 2.2.10:</b> Atividade citotóxica, antitumoral	35
<b>Tabela 2.2.11:</b> Atividade sobre o Sistema Nervoso Central	36
<b>Tabela 4.1.2.1.</b> Drogas e reagentes utilizados nos ensaios comportamentais	44
<b>Tabela 5.1.1:</b> Constituição química do óleo essencial das folhas de <i>H. martiusii</i> Benth.	59
<b>Tabela 5.4.1:</b> Efeito do OEHM (25, 50, 100, 200 mg/Kg, i.p.) sobre a coordenação motora de camundongos submetidos ao teste do <i>Rota Rod</i> .	66

## RESUMO

### AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Hyptis martiusii* Benth E SEU COMPOSTO MAJORITÁRIO – 1,8-CIENOL – EM CAMUNDONGOS

Várias plantas medicinais no Brasil são usadas no tratamento de ansiedade, insônia e humor deprimido. Em meio a uma grande biodiversidade presente neste país, encontra-se a família Lamiaceae, um grupo detentor de um importante valor econômico por ser fonte de óleos essenciais aromáticos, por suas propriedades biológicas e por seu valor na cosmética industrial. É composta por aproximadamente 258 gêneros e 6970 espécies. Um importante integrante deste grupo é o gênero *Hyptis*, composto por 775 espécies. Na região do sul do Ceará, na Chapada do Araripe, *Hyptis martiusii* Benth é conhecida popularmente como cidreira brava ou cidreira do mato. Ela ainda possui relativa escassez de relatos farmacológicos e toxicológicos. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos centrais da administração aguda do óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth (OEHM) em camundongos. A análise da composição do óleo essencial de OEHM indicou a presença de terpenos (mono e sesquiterpenos). O OEHM apresentou toxicidade *in vivo* e dose letal média de 2000 mg/Kg, quando administrado intraperitonealmente. No teste hipocrático o óleo apresentou importante efeito depressor do SNC. No teste do campo aberto o efeito depressor do óleo foi confirmado, assim como o de seu composto majoritário, ao reduzir significativamente o número de cruzamentos, de *grooming* e *rearing*. Não foi observado efeito miorrelaxante quando testado no *Rota Rod*. No teste do Labirinto em Cruz Elevado não foi percebido efeito ansiolítico tanto do óleo, quanto do 1,8-cineol. No teste de sono barbitúrico o OEHM e o 1,8-cineol apresentaram efeito hipnótico ao diminuir a latência do sono e aumentar a duração do mesmo em animais pré-tratados. No teste de sono com éter, o OEHM também aumentou a duração do sono induzido por éter etílico, sugerindo que a droga não interfere no metabolismo hepático do pentobarbital. O efeito depressor e neuroprotetor do OEHM e de seu composto majoritário também foi observado em modelo de convulsões induzidas por pentilenotetrazol ao aumentar a latência para a primeira convulsão e prolongar o tempo de morte dos animais pré-tratados com esses os compostos citados. Eles ainda potencializaram o efeito cataléptico do haloperidol e antagonizaram a hipercinesia por cetamina sugerindo um efeito semelhante aos antipsicóticos típicos. Estes resultados indicam um possível efeito central do OEHM e do 1,8-cineol, entretanto, faz-se necessário novos estudos a fim de se determinar os possíveis efeitos e mecanismo de ação.

**Palavras-chaves:** *Hyptis martiusii*, terpenos, sedação, anticonvulsivante, esquizofrenia, antipsicótico.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE CENTRAL EFFECTS OF ACUTE ADMINISTRATION OF ESSENTIAL OIL OF LEAVES *Hyptis martiusii* Benth AND ITS COMPOSITE MAJORITY – 1,8-CIENOLE - IN MICE

Several medicinal plants in Brazil are used to treat anxiety, insomnia and depressed mood. In the midst of a large biodiversity present in this country, is the Lamiaceae family, a holder group of an important economic value because it is a source of aromatic essential oils, for their biological properties and their value in industrial cosmetics. It's composed approximately 258 genera and 6970 species. An important member of this group is the genus *Hyptis*, comprising 775 species. In the southern region of Ceará, in the Araripe *Hyptis martiusii* Benth is commonly known as mad balm or lemon bush. She still has a relative paucity of pharmacological and toxicological reports. Therefore, this study aimed to evaluate the central effects of acute administration of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth (EOHM) in mice. Analysis of the essential oil composition of EOHM indicated the presence of terpenes (mono- and sesquiterpenes). The EOHM presented in vivo toxicity and median lethal dose of 2000 mg / Kg when administered intraperitoneally. The Hippocratic test the oil showed significant CNS depressant effect. In the open field test depressor effect of the oil was confirmed by significantly reducing the number of crossings, grooming and rearing. Relaxant effect was not observed when tested in *Rota Rod* test. Elevated Plus Maze was not perceived anxiolytic effect of oil and 1,8-cineole. In the barbiturate sleep test showed EOHM and 1,8-cineole hypnotics effects to decrease sleep latency and increase the duration of the pre-treated animals. In the sleep test with ether, it also increased the duration of sleep induced by ethyl ether, suggesting that the drug does not interfere in the hepatic metabolism of pentobarbital. The depressant effect and neuroprotective of EOHM and your majority compound were also observed in induced by pentylenetetrazol to increase the latency for the first seizure and prolong the time of death of the pre-treated these compounds mentioned. They potentiated the cataleptic effect of haloperidol and antagonized the hyperkinesia by ketamine suggesting an effect similar to typical antipsychotics. These results suggest a possible central effect of EOHM and of 1,8-cineole, however it is necessary to further studies in order to determine their possible effect and mechanism of action.

**Keywords:** *Hyptis martiusii*, terpenes, sedation, neuroprotective, schizophrenia, antipsychotic.

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar que foi descoberta pelo homem, na busca por alimentos, e que só depois foi aplicada empiricamente para o tratamento de patologias (WAGNER; WISENAUER, 2006).

Na maioria das sociedades da antiguidade os materiais vegetais eram consumidos com propósitos terapêuticos e condimentares. A civilização egípcia é considerada a primeira a usar produtos naturais que hoje já se tem comprovação de suas propriedades medicinais (HALBERSTEIN, 2005).

A necessidade de dados seguros sobre a aplicação dos óleos e extratos de plantas em terapias naturais e a necessidade de pesquisas no campo de aplicação dos derivados de plantas, foram motivos que desencadearam o desenvolvimento de muitos estudos nesta área do conhecimento científico (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

A pesquisa envolvendo plantas medicinais é complexa e tem um caráter multidisciplinar, principalmente quando o intuito da pesquisa é a busca por compostos ativos úteis para a terapêutica. Nessas pesquisas, a seleção da espécie a ser estudada deve levar em consideração a indicação popular de uso medicinal e o trabalho conjunto de uma equipe que possa imprimir um esforço comum na identificação da espécie, no isolamento de compostos, na identificação das substâncias ativas, na escolha e execução dos ensaios farmacológicos (BRITO, 1996).

Existem hoje no planeta de 250 a 500 mil espécies de plantas. O Brasil entra neste contexto como detentor da maior biodiversidade do mundo, representando mais de 20% do número total de espécies conhecidas (SILVA; FERNANDES, 2010). Esses vegetais são cultivados para fins comerciais, para o consumo interno e para exportação (JUNIOR, 2003).

A utilização de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos, que estava em processo de crescimento desde os anos sessenta do século passado, após ter sofrido uma grande transformação com o crescente uso do medicamento sintético, passou a ser considerado como uma terapêutica pertinente a ser adotada nos serviços do Sistema Único de Saúde - SUS (FIGUEREDO, 2013).

Analisando em um contexto local, a região do Cariri, está situada ao Sul do Estado do Ceará, tem sua geografia marcada pela Chapada do Araripe, com uma região de proteção ambiental e uma floresta nacional. Esta última compreende uma cobertura

vegetal que envolve áreas de cerrado, cerradão, caatinga, carrasco e mata úmida (DA SILVA AUGUSTO; GÓES, 2007).

Em meio a esta grande biodiversidade, é possível encontrar o uso de inúmeras plantas com a finalidade de cura e aplicação na terapêutica de muitas patologias. Dentre as espécies vegetais usadas pelas comunidades da Chapada do Araripe, evidencia-se a cidreira-brava (*Hyptis martiusii* Benth), espécie pertencente ao gênero *Hyptis* e família Lamiaceae. Já existem relatos científicos relevantes sobre os efeitos farmacológicos desta espécie, a qual é dotada de ação anti-inflamatória (RAMOS, 2014), antiulcerogênica (CALDAS *et al.*, 2011) e antimicrobiana (COUTINHO *et al.*, 2008; COUTINHO *et al.*, 2010).

### 1.1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Investigações químicas e farmacológicas de espécies de *Hyptis* indicam a presença de importantes compostos bioativos. Em decorrência do estudo de Bueno e colaboradores (2006) que evidenciaram a atividade antidepressiva do extrato aquoso das folhas de *Hyptis pectinata* Poit., assim como no trabalho de Bum *et al.*, 2009 que evidenciaram atividade anticonvulsivante com o extrato aquoso das folhas de *Hyptis spicigera* Lam., levantou-se a hipótese de que outras espécies do gênero poderiam ser detentoras de efeito farmacológico sobre o sistema nervoso central.

Neste contexto, *Hyptis martiusii* Benth, um membro da família Lamiaceae, é uma espécie ainda pouco estudada do ponto de vista de seus efeitos farmacológicos sobre o SNC. Dessa forma, é importante que mais estudos na área da química e da psicofarmacologia sejam realizados com o intuito de identificar metabólitos secundários potencialmente ativos, que sejam úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos (ansiedade e esquizofrenia) e distúrbios do sono. É importante também que tais estudos avaliem a segurança do produto vegetal, a fim de identificar possíveis sinais de toxicidade. Neste contexto, o presente trabalho propõe identificar e caracterizar os possíveis efeitos centrais decorrentes da administração aguda do óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth. Com isso, espera-se que os conhecimentos aqui levantados sejam relevantes e que venham a contribuir para um melhor conhecimento acerca das potencialidades terapêuticas do óleo extraído desta planta.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 FAMÍLIA LAMIACEAE

Esta família tem uma ampla distribuição mundial, sendo mais frequentes nas regiões mediterrâneas, no Oriente Médio e nas montanhas tropicais. A família Lamiaceae é composta por aproximadamente 258 gêneros e 6970 espécies, incluindo ervas, arbustos e árvores (JUDD *et al.*, 2002). O Brasil é detentor de 26 gêneros e 350 espécies (SOUSA; LORENZI, 2005).

Essa família possui um importante valor econômico por ser fonte de óleos essenciais aromáticos (MENEZES, 1994). A constituição química das espécies desta Família é muito diversificada com grande variedade de compostos como flavonoides, latonas, ligninas, derivados fenólicos e alguns ácidos graxos (RAMOS, 2014).

Estudos feitos em diversas espécies desta família têm relatado que seus metabólitos apresentam atividade antioxidante (ZHENG; WANG, 2001; CAPECKA, *et al.*, 2005; BOZIN *et al.*, 2006; MATKOWSKI; PIOTROWSKA, 2006; KIVILOMPOLO; HYÖTYLÄINEN, 2007; PEREIRA; MAIA, 2007), antimicrobiana (BOZIN *et al.*, 2006), inseticida e acaricida (ÇALMAŞUR *et al.*, 2006).

Dentre as propriedades citadas anteriormente, a antioxidante é uma característica importante dos integrantes desta família. A esta atividade estão relacionadas os compostos fenólicos como o ácido rosmarínico e ácido caféico, presentes no alecrim (CHEN *et al.*, 1992), na sálvia (CUVELIER *et al.*, 1994; EXARCHOU *et al.*, 2002; PIZZALE *et al.*, 2002) e no orégano (KIKUZAKI; NAKATANI, 1989; EXARCHOU *et al.*, 2002); carnosol, rosmanol, ácido carnosico, ácido 12-metilcarnosico, metilcarnosol, metilcarnosato, epirorosmanol, rosmadial e catequina no alecrim (CHEN *et al.*, 1992) e na sálvia (CUVELIER *et al.*, 1994; EXARCHOU *et al.*, 2002; MIURA *et al.*, 2002; PIZZALE *et al.*, 2002), luteolina e ácido p-coumárico na sálvia, no tomilho (SAMEJIMA *et al.*, 1995) e no orégano (KULEVANOVA *et al.*, 2001; SKERGET *et al.*, 2005), além do carvacrol, timol e p-cimeno no orégano e (PIZZALE *et al.*, 2002) e tomilho (ASLLANI; TOSKA, 2003; TOMAINO *et al.*, 2005). Em adição, foi identificada no alecrim, a rosmariquinona (HOULIHAN *et al.*, 1985).

O gênero *Thymus* sp. (os tomilhos), é utilizado devido às suas propriedades aromáticas, condimentares e medicinais. A sua característica medicinal está relacionada

às atividades antiséptica, anti-espasmódica, expectorante, antioxidante, entre outras. Estas atividades se devem essencialmente aos óleos essenciais ricos em fenóis (SALGUEIRO, 2006).

A *Aegiphila sellowiana* Cham., outra Lamiaceae foi avaliada por Ferreira *et al.* (2010) pelo seu potencial antimicrobiano. Esta espécie é conhecida popularmente como Tamanqueira. É uma espécie arbórea que ocorre comumente na América Latina, com mais frequência no Brasil, onde é bastante utilizada na medicina popular como um agente antiinflamatório e também como antídoto para veneno de cobra. Entretanto, não existem estudos fitoquímicos ou farmacológicos anteriores que comprovem a sua eficácia. O extrato etanólico das folhas desta espécie demonstrou atividade antibacteriana contra *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mitis* (ATCC 49456) e *Streptococcus sanguinis*.

Outro representante bastante significativo neste grupo de plantas é o gênero *Hyptis*, no qual as espécies que o integram apresentam várias atividades farmacológicas e peculiaridades que serão estudadas no tópico posterior.

## 2.2 GÊNERO *HYPTIS*

O termo “hyptios” (retroflexo) faz alusão ao lobo mediano do lábio inferior da corola, em forma de saco, articulado na base, que se torna deflexo após a polinização. O gênero é composto por ervas, subarbustos, arbustos ou raramente árvores pequenas. Os caules geralmente são quadrangulares, as folhas opostas, simples ou mais raramente partidas, pecioladas ou sésseis ou curtamente pedunculadas, contendo substâncias aromáticas. O gênero *Hyptis* é composto por cerca de 775 espécies (MCNEIL *et al.*, 2011), exclusivamente neotropicais, distribuídas desde o sul dos Estados Unidos e Caribe até a Argentina, excluindo-se somente o extremo sul. Algumas espécies invasoras são bem estabelecidas na Ásia, África e norte da Austrália. O centro da diversidade do gênero se encontra nos campos cerrados do Brasil Central, mais especificamente nos estados de Minas Gerais, Bahia e Goiás (BORDIGNON, 1990).

Neste contexto, vale ressaltar sua grande importância econômica devido à presença de óleos essenciais obtidos de grande variedade das espécies deste gênero, possuindo em sua composição vários compostos terpenóides, responsáveis por grande parte das suas atividades biológicas (FALCÃO; MENEZES, 2003). Das plantas deste

gênero já se tem relatos de sua ação farmacológica, tendo sido encontrado o efeito antimicrobiano (IWU, *et al.*, 1990) e hepatoprotetora (LIMA *et al.*, 2012).

O gênero também apresenta significativa relevância etnofarmacológica. As populações que utilizam estas plantas com fins medicinais não ficam compreendidas só no Brasil (BARBOSA; RAMOS, 1992), mas também na China (LEE *et al.*, 1988), Caribe, Equador, Tailândia (ALMTORP *et al.*, 1991), México (PEREDA-MIRANDA; GASCON-FIGUEROSA, 1988; PEREDA-MIRANDA; DELGADO, 1990; ROJAS *et al.*, 1992; NOVELO *et al.*, 1993; PEREDA-MIRANDA *et al.*, 1993; KUHNT *et al.*, 1994; VEGA-CARRILLO *et al.*, 1997) Panamá (GUPTA *et al.*, 1996), norte da Nigéria (ONAYADE *et al.*, 1990) e em muitas outras localidades.

É importante ressaltar que muitas espécies desse gênero ainda não possuem relatos de seu uso popular, assim como a comprovação científica daquelas que já se tem relatos etnofarmacológicos. Dessa forma foi realizado um levantamento acerca do uso medicinal de espécies de *Hyptis*, enfatizando a ação farmacológica, o tipo de material vegetal utilizado, compostos isolados e parte da planta que foi utilizada.

As tabelas a seguir apresentam um panorama geral dos estudos realizados com diversas espécies do gênero *Hyptis*. Tais como: (*Hyptis fruticosa*; *Hyptis pectinata*; *Hyptis suaveolens* ; *P. edulis*; *Hyptis rhomboidea* Mart. et Gal.; *Hyptis brevipes* Poit.; *Hyptis incana*; *Hyptis cálida* Mart. Ex Benth; *Hyptis martiusii* Benth), englobando a ação farmacológica, tipo de material extraído, compostos isolados e parte da planta que foi utilizada.

**TABELA 2.2.1:** Atividade antimicrobiana

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis suaveolens</i>	Toda a planta seca	Extrato hexânico	Atividade antimicrobiana	Ácido isosuaveólico Ácido - 8a, 9a- poxisuaveólico 14- O - ácido methilsuaveólico	Prawatsri <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis suaveolens</i> (Linn.) Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	1,8 - cineol (10.33%), (-) - isocariofileno (9.92%), cariofileno (16.17%).	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis rhomboidea</i> Mart. et Gal.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	(-) - isocariofileno (7.48%), (-) - b -cadinene (7.11%), Butil - hidroxetolueno(29.90%)	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis brevipes</i> Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	Cariofileno (9.72%), Metil-eugenol (11.46%), 3 - alilguaiacol (62.67%)	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis martiusii</i> Benth	Folhas	Extrato etanólico	Atividade antimicrobiana	-	Coutinho <i>et al.</i> , 2010

<i>Hyptis martiusii</i> Benth	Folhas	Extrato etanólico	Atividade antimicrobiana	-	Coutinho <i>et al.</i> , 2009
<i>Hyptis pectinata</i>	Folhas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	Óxido Cariofileno (28.00%) β - Cariofileno (28.34%)	Nascimento <i>et al.</i> , 2008
<i>Hyptis sidifolia</i> (L'Her.) Briq.	Folhas	Extrato aquoso	Atividade antimicrobiana	-	Bussmanna <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis pectinata</i> Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	β-cariofileno; óxido de cariofileno; calamusenone	Santos <i>et al.</i> , 2008
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Partes aéreas	Óleo essencial	Atividade antimicrobiana	Sabineno, α-terpinoleno, 1,8 – cineol, β-cariofileno	Nantitanon <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis fasciculata</i>	Folhas	Extrato clorofórmico e metanólico	Atividade antimicrobiana	Cirsilineol Cirsimaritin	Isobe <i>et al.</i> , 2006

**TABELA 2.2.2:** Atividade antifúngica

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis suaveolens</i> (L.)	Folhas	Óleo essencial	Atividade antifúngica	Eucaliptol (47.64 %), γ -elemeno (8.15 %), β-pineno (6.55 %), (+)-careno (5.16%), trans-beta-cariofileno (4.69 %), germancreno (4.86 %).	Moreira <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis suaveolens</i>	Planta	Extrato etanólico	Atividade antifúngica	-	Mbatchou <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis mutabilis</i>	Folhas	Óleo essencial	Atividade antifúngica	epóxido de cis-piperitona e 1,8-cineol	Zapata <i>et al.</i> , 2009
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Partes aéreas	Óleo essencial	Atividade antifúngica	Sabineno, α-terpinoleno, 1,8 – cineol, β- cariofileno	Nantitanon <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis ovalifolia</i>	Folhas	Óleo essencial	Atividade antifúngica	γ-cadineno; viridifloral; óxido de cariofileno	Oliveira <i>et al.</i> , 2004
<i>Hyptis ovalifolia</i>	Folhas	Óleo essencial	Atividade antifúngica	-	Souza <i>et al.</i> , 2003
<i>Hyptis ovalifolia</i>	Folhas	Extrato Etanólico	Atividade antifúngica	-	Souza <i>et al.</i> , 2002

<i>Hyptis suaveolens</i> <i>Poit.</i>	Folhas	Extrato Etanólico	Atividade antifúngica	-	Souza et al., 2002
--	--------	----------------------	-----------------------	---	--------------------

**TABELA 2.2.3:** Atividade anti-parasitária

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis lacustris</i> A. St.-Hil. ex Benth.	Folhas	Extrato etanólico	Atividade leishmanicida	-	Estevez <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis spicigera</i> Lam.	Folhas	Folhas pulverizadas	Atividade nematocida	-	Jesse <i>et al.</i> , 2006
<i>Hyptis suaveolens</i> <i>Poit.</i>	Folhas	Extrato de éter de petróleo (isolado)	Atividade antiplasmodial	13-dioxiabiet-epi-8 (14)- en-18-ol	Chukwujekwua <i>et al.</i> , 2005

**TABELA 2.2.4:** Atividade gastroprotetora

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis crenata</i> Pohl	Folhas	Óleo essencial	Atividade antiulcerogênica	Cânfora (32.78%), 1,8 - cineol (18.02%), $\alpha$ - pineno (13.37%), $\beta$ -cariofileno(12.86%).	Diniz <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Extrato hexânico	Atividade gastroprotetora	Suaveolol	Vera-Arzave <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis martiusii</i> Benth.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antiulcerogênica	Biciclogermacreno (10,60%), trans-cariofilieno (9,21%), óxido cariofilieno (7,47%), 1,8-Cineole (7,01%), $\delta$ -3-Careno (6,88%)	Caldas <i>et al.</i> , 2011
<i>Hyptis spicigera</i> Lam.	Folhas e caule	Óleo essencial	Atividade antiulcerogênica	$\alpha$ -pineno (50.8%), cineol (20.3%), $\alpha$ -pineno (18.3%)	Takayama <i>et al.</i> , 2011
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Planta	Extrato Aquoso e Etanólico	Atividade antiulcerogênica	-	Das <i>et al.</i> , 2009

**TABELA 2.2.5:** Atividade anti-inflamatória

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis pectinata</i> (L.) Poit	Folhas	Óleo essencial	Atividade anti-inflamatória	$\beta$ - Cariofileno (40.90%), Óxido cariofileno (38,05%)	Raymundo <i>et al.</i> , 2011
<i>Hyptis fruticosa</i> Salzm. ex Benth.	Folhas	Extrato etanólico	Atividade anti-inflamatória	-	Andrade <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Folhas	Extrato metanólico, frações: Clorofórmio, éter petróleo, acetato de etila	Anti-inflamatória	Suaveolol; metil-suaveolato	Grassi <i>et al.</i> , 2006
<i>Hyptis pectinata</i> Poit.	Folhas	Extrato aquoso	Antiedematogênica	-	Arrigoni-Blank <i>et al.</i> , 2005

**TABELA 2.2.6:** Atividade antioxidante

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis pectinata</i> L. Poit	Folhas	Extrato aquoso	Atividade antioxidante	-	Paixão <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis suaveolens</i> (Linn.) Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antioxidante	1,8 - cineol (10.33%), (-) - isocariofileno (9.92%), cariofileno (16.17%).	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis rhomboidea</i> Mart. et Gal.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antioxidante	(-) - isocariofileno (7.48%), (-) - b -cadinene (7.11%) Butil - hidroxetolueno(29.90%)	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis brevipes</i> Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antioxidante	Cariofileno (9.72%), Metil-eugenol (11.46%), 3 - alilguaiacol (62.67%)	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis fruticosa</i> salmz ex Benth	Folhas	Extrato hidroetanólico	Atividade antioxidante	Alcaloides, fenóis, flavonoides, flavonas, flavonóis, taninos, saponinas, esteroides, triterpenos, xantonas.	Lima <i>et al.</i> , 2013

<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Extrato metanólico	Atividade antioxidante	-	Ghaffari <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis fruticosa</i> Salzm. ex Benth.	Folhas	Extrato etanólico	Atividade antioxidante	-	Andrade <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis suaveolens</i> <i>Poit.</i>	Folhas	Extrato Etanólico	Atividade antioxidante	-	Rajput <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis fasciculata</i>	Folhas	Extrato etanólico	Atividade antioxidante	-	Silva <i>et al.</i> , 2009
<i>Hyptis crenata</i> Pohl ex Benth	Folhas e ramos frescos e secos	Extrato etanólico	Atividade antioxidante	-	Rebelo <i>et al.</i> , 2009
<i>Hyptis suaveolens</i> <i>Poit.</i>	Partes aéreas	Óleo essencial	Atividade antioxidante	Sabineno, $\alpha$ -terpinoleno, 1,8 – cineol, $\beta$ -cariofileno	Nantitanon <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis fasciculata</i>	Partes aéreas	Extrato etanólico	Atividade antioxidante	-	Silva <i>et al.</i> , 2005

**TABELA 2.2.7:** Atividade antinociceptiva

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis pectinata</i> L. Poit	Folhas	Extrato aquoso	Atividade antinociceptiva orofacial	-	Paixão <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis fruticosa</i> salmz ex Benth	Folhas	Extrato hidroetanólico	Atividade antinociceptiva orofacial	Alcaloides, fenóis, flavonoides, flavonas, flavonóis, taninos, saponinas, esteroides, triterpenos, xantonas.	Lima <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis pectinata</i> (L.) Poit	Folhas	Óleo essencial	Atividade antinociceptiva	$\beta$ - Cariofileno (40,90%), Óxido cariofileno (38,05%)	Raymundo <i>et al.</i> , 2011
<b>Genótipos</b>					
	<b>1</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	Alfa-Muurolol (25,45%) Cubenol (11,44%) $\beta$ - Cariofileno (12,91%)
Hyptis pectinata	<b>2</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	$\beta$ - Cariofileno (27,10%) Calamusenona (21,04%)

L. Poit	<b>3</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	Calamusenone (40,70%)	Arrigoni-Blank <i>et al.</i> , 2008
	<b>4</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	$\beta$ - Cariofileno (45.09%) Óxido cariofileno(20,92%)	
	<b>5</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	Calamusenona (26,95%) $\beta$ - Cariofileno (28.15%)	
	<b>6</b>	Folhas	Óleos voláteis	Atividade antinociceptiva	Calamusenona (23.58%) $\beta$ - Cariofileno (23.00%)	
<i>Hyptis suaveolens</i>		Folhas	Extrato aquoso	Atividade antinociceptiva	-	Santos <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis fruticosa</i>		Folhas	Óleo essencial	Atividade antinociceptiva	$\alpha$ -Pineno (11.32%), 1,8-Cineol (16.86%), Biciclogermacreno (12.32%) $\beta$ -Cariofileno (8.82%)	Menezes <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis fruticosa</i> Salzm. ex Benth.		Folhas	Extrato aquoso	Atividade antinociceptiva	-	Silva <i>et al.</i> , 2006

**TABELA 2.2.8:** Atividade vasorelaxante, cardioprotetora, hepatoprotetora, regeneradora e hipoglicemiante

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis fruticosa</i>	Folhas	Extrato aquoso	Regeneração hepática	-	Lima <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Extrato metanólico	Atividade hepatoprotetora	-	Ghaffari <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis suaveolens</i> L. Poit	Folhas	Extrato etanólico	Atividade hipoglicemiante	-	Mishra <i>et al.</i> , 2011
<i>Hyptis fruticosa</i> Salzm. ex Benth.	Partes aéreas	Extrato diclorometano	Atividade vasorelaxante	-	Moreira <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis fruticosa</i>	Folhas	Óleo essencial	Efeito cardioprotetor	-	Santos <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis pectinata</i>	Folhas	Extrato aquoso	Regeneração hepática	-	Melo <i>et al.</i> , 2006
<i>Hyptis pectinata</i>	Folhas	Extrato aquoso	Regeneração hepática	-	Melo <i>et al.</i> , 2005
<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Extrato etanólico	Ação cicatrizante em modelos de feridas	-	Shirwaikar <i>et al.</i> , 2003

**TABELA 2.2.9:** Atividade inseticida, repelente e larvicida

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Óleo essencial	Ação repelente contra insetos	$\alpha$ - pineno, $\beta$ - pineno, $\alpha$ - felandreno	Vongsombath <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis suaveolens</i>	Folhas	Óleo essencial	Atividade larvicida e repelente	(E)-2-Hexenal, Mirceno, $\alpha$ -Pineno, Sabineno e $\alpha$ -Tujeno	Conti <i>et al.</i> , 2012
<i>H. suaveolens</i> Poit.	Partes aéreas	Óleo essencial	Inseticida	-	Ilboudo <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis spicigera</i>	Partes aéreas	Óleo essencial	Inseticida	-	Ilboudo <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis spicigera</i> Lam.	Folhas	Foram utilizadas as folhas pulverizadas (sem extração de material)	Inseticida	-	Ahmed <i>et al.</i> , 2010

<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Folhas	Extrato de Éter de Petróleo	Larvicida	-	Okigbo <i>et al.</i> , 2010
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Folhas	Óleo essencial	Repelente Inseticida	Sabineno; terpin-4-ol; $\beta$ -pineno; $\beta$ -cariofileno	Tripathi; Upadhyay, 2009
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit.	Sementes	Extrato Metanólico	Inseticida	-	Musa, 2008
<i>Hyptis fruticosa</i> Salzm.	Folhas	Óleo essencial	Atividade larvicida	1,8 - cineol (15.79%), $\beta$ - cariofileno (9.79%), Espatuleno (10.23%)	Silva <i>et al.</i> , 2008
<i>Hyptis spicigera</i> Lam.	-	Óleo essencial	Inseticida	$\beta$ -cariofileno; $\alpha$ -pineno; sabineno; 1,8-cineol	Noudjou <i>et al.</i> , 2007
<i>Hyptis verticillata</i> Jacq.	Partes aéreas	Óleo essencial	Inseticida	cadina-4,10(15)-dien-3-one / aromadendr-1(10)-en-9-one	Facey <i>et al.</i> , 2005
<i>Hyptis martiusii</i> Benth	Folhas	Óleo essencial	Larvicida	$\delta$ -3-careno; 1,8-cineol	Costa <i>et al.</i> , 2005

<i>Hyptis martiusii</i> Benth	Folhas	Óleo essencial	Inseticida	Delta-3-careno 1-8-cineol $\alpha$ -pineno $\beta$ -cariofileno	Araújo <i>et al.</i> , 2003
----------------------------------	--------	----------------	------------	--	-----------------------------

**TABELA 2.2.10:** Atividade citotóxica, antitumoral

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis suaveolens</i>	Toda a planta seca	Extrato hexânico	Atividade citotóxica	Ácido isosuaveólico Ácido - 8a, 9a- poxisuaveólico 14- O - ácido methilsuaveólico	Prawatsri <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis suaveolens</i> (Linn.) Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antitumoral	1,8 - cineol (10.33%) (-) - isocariofileno (9.92%), cariofileno (16.17%).	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis rhomboidea</i> Mart. et Gal.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antitumoral	(-) - isocariofileno (7.48%), (-) - b -cadinene (7.11%), Butil - hidroxetolueno(29.90%).	Xu <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis brevipes</i> Poit.	Folhas	Óleo essencial	Atividade antitumoral	Cariofileno (9.72%), Metil-eugenol (11.46%), 3 - alilguaiacol (62.67%)	Xu <i>et al.</i> , 2013

<i>Hyptis incana</i>	Folhas	Extrato metanólico e etanólico.	Inibição do crescimento de células leucêmicas de ratos.	Hyptishumuleno I e II.	Satoh <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis brevipes</i>	Folhas	Extrato de triclorometano	Atividade antitumoral	6-heptil-5,6-hidro-2H-piran-2-ona	Suárez-Ortiz <i>et al.</i> , 2013
<i>Hyptis calida</i> Mart. Ex Benth	Folhas	Extrato hexânico e metanólico	Ausência de atividade citotóxica	-	Ribeiro <i>et al.</i> , 2012
<i>Hyptis verticillata</i>	Folhas	Extrato metanólico	Atividade citotóxica	Hyptosidio, Hyptinino, Beta-Peltatin, 4'-imetildesoxipodofilotoxina	Hamada <i>et al.</i> , 2012

**TABELA 2.2.11:** Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

<b>Espécie</b>	<b>Material vegetal</b>	<b>Tipo de material extraído</b>	<b>Ação farmacológica</b>	<b>Principais compostos</b>	<b>Referência</b>
<i>Hyptis spicigera</i> Lam.	Folhas	Extrato aquoso	Anticonvulsivante	-	Bum <i>et al.</i> , 2009
<i>Hyptis pectinata</i> Poit.	Folhas	Extrato aquoso	Antidepressivo	-	Bueno <i>et al.</i> , 2006



### 2.3 *Hyptis martiusii* Benth

Diante dos inúmeros integrantes do gênero *Hyptis*, tem-se *Hyptis martiusii* Benth (Figura 2.3.1), um pequeno arbusto pertencente ao gênero *Hyptis*, membro da família Lamiaceae, normalmente encontrado no Brasil, nas regiões sudeste, norte e nordeste (ALMEIDA; ALBUQUERQUE, 2002), mais precisamente no sul do Ceará, na Chapada do Araripe, onde é conhecida popularmente como cidreira brava ou cidreira-do-campo (SILVEIRA; PESSOA, 2005).



**Figura 2.3.1:** Aspecto morfológico de um mo... figura “a” representa o aspecto... que, na figura “b”, as folhas e flores de *Hyptis martiusii* Benth são evidenciadas.

**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

Durante a pesquisa bibliográfica foi observada que ainda há uma relativa escassez de relatos farmacológicos acerca desta espécie. Entretanto, os relatos encontrados apontaram efeitos atribuídos a esta espécie como atividade antiulcerogênica (CALDAS *et al.*, 2011), atividade antimicrobiana (COUTINHO *et al.*, 2010; COUTINHO *et al.*, 2009), larvicida (COSTA *et al.*, 2005) e inseticida (ARAÚJO *et al.*, 2003).

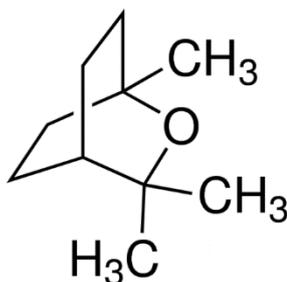
Araújo *et al* (2006) atribuíram ao extrato aquoso das raízes de *Hyptis martiusii* o efeito citotóxico e demonstrou a presença de 7 $\beta$ -hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,12-dieno / 7 $\alpha$ -acetoxi-12-hidroxi-11,14-diaxoabieta-8,12-dieno.

Cavalcanti e colaboradores (2008) relataram que o efeito genotóxico contra células V79 está associado a duas substâncias isoladas, a dois Tanshinones.

Araújo e colaboradores (2003) relataram a grande importância da *H. martiusii* como considerável fonte de óleos essenciais. Os óleos essenciais são substâncias que não participam diretamente do crescimento e do desenvolvimento do vegetal. Estes produtos são tradicionalmente chamados de metabólitos secundários ou produtos naturais (CROTEAU *et al.*, 2000). Facchini (2001) divide os metabólitos secundários em três grupos distintos: terpenos, fenóis e alcaloides.

Alguns trabalhos sugerem o potencial farmacológico do óleo essencial de *Hyptis martiusii* à presença de terpenos em sua constituição, mais precisamente o monoterpeneo 1,8-cienol (Figura 2.3.2), com potencial atividade inseticida contra *Aedes aegypti* (ARAÚJO *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 2005).

Em um estudo com *Alpinia speciosa* Schum, foi sugerido que o composto 1,8-cienol foi eficaz no tratamento de reumatismo, tosse e asma brônquica (LEAL-CARDOSO; FONTELES, 1999). Ainda com esta mesma espécie e um em novo relato, foi apontada a possibilidade de efeito hipotensor relacionado à presença do 1,8-cineol (ZOGHBI *et al.*, 1999). Victório *et al* (2010) atribuem também ao composto 1,8-cienol as atividades antifúngica e antibacteriana.



1,8 – Cineol

**Figura 2.3.2:** Estrutura química do composto 1,8-cineol.

**Fonte:** [www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich) - acessado em 10 de Novembro de 2014.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVOS GERAL**

- Avaliar os efeitos centrais da administração aguda do óleo essencial das folhas de *Hyptis martiusii* Benth e seu composto majoritário, 1,8-cineol, em camundongos.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os componentes majoritários presentes no óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth (OEHM);
- Realizar o teste hipocrático para obtenção do perfil de efeitos farmacológicos decorrentes da administração intraperitoneal de doses crescentes do OEHM;
- Determinar a DL<sub>50</sub> e a ocorrências de sinais de toxicidade aguda em animais tratados com OEHM;
- Avaliar o efeito do OEHM sobre a atividade locomotora em camundongos submetidos ao teste do campo aberto (CA);
- Avaliar o efeito do OEHM sobre a coordenação motora em camundongos submetidos ao teste do *Rota Rod* (RR);
- Avaliar o efeito do OEHM sobre a ansiedade em camundongos submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado (LCE);
- Investigar o perfil sedativo/hipnótico do OEHM nos testes de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital e éter etílico;
- Avaliar o perfil anticonvulsivante/neuroprotetor do OEHM no teste de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ);
- Identificar o a ocorrência de catalepsia decorrente da administração do OEHM, através do teste de potencialização da catalepsia induzida por haloperidol;
- Avaliar o efeito antipsicótico do OEHM em camundongos submetidos ao teste de hipercinesia induzida por cetamina.

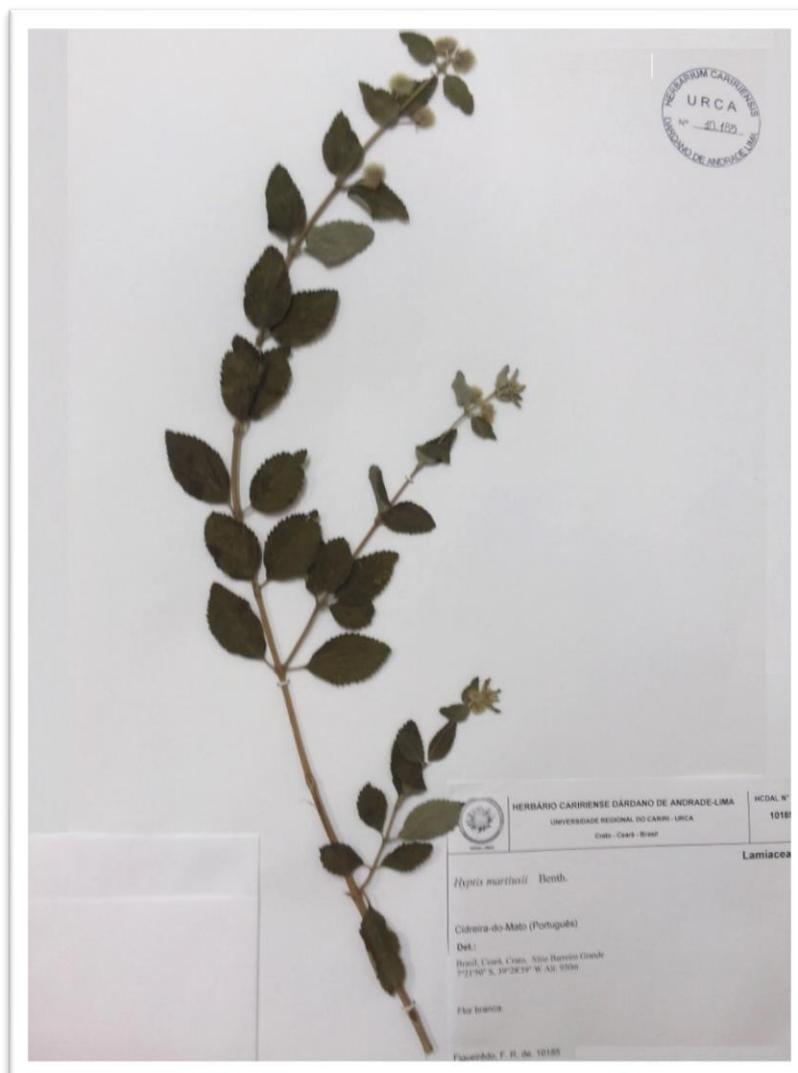
## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 MATERIAL**

#### **4.1.1 Material Vegetal**

O material vegetal foi coletado no Sítio Barreiro Grande no município de Crato-CE, Brasil, nas coordenadas (7°21'50''S de latitude e 39°28'39''W de longitude, altitude: 930m acima do nível do mar), em área de Cerrado da Chapada do Araripe, em dia ensolarado, cujas orientações geográficas foram obtidas através de aparelho GPS (Garmin), no mês de março de 2014, de acordo com a autorização com base na Instrução Normativa nº154/2009; licença do SisBio sob nº 42909-1 (Anexo 4.1.1.1) Ministério do Meio Ambiente – MMA/ Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade – ICMBio.

Os procedimentos para preparo da exsicata seguiram as recomendações descritas por Ming 1996 *apud* Di Stasi, 1996. O material botânico foi identificado pela Profa. Dra. Maria Arlene Pessoa da Silva e em seguida depositado no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima – HCDAL da Universidade Regional do Cariri – URCA, sob número de registro 10.185 (Figura 4.1.1) e (Anexo 4.1.1.2).



**Figura** da espécie depositada no Herbário Carriense Dárdano de Andrade Lima.

**4.1.1:** Exsicata

**FONTE:** Herbário Carriense Dárdano de Andrade Lima - Universidade Regional do Cariri – URCA.

#### 4.1.2 Drogas

**Tabela 4.1.2.1** – Drogas e reagentes utilizados nos ensaios comportamentais

<b>Drogas e Reagentes</b>	<b>Origem</b>
Água deionizada	Deionizador, LFQM
Álcool etílico P.A.	Sigma-Aldrich, EUA
Cetamina	Cristália, São Paulo, Brasil
Diazepam	Germed, Brasil
Éter Etílico	Vetec Química Fina LTDA, Brasil
Haloperidol	Cristália Farma, Brasil
Pentilenotetrazol	Sigma-Aldrich, EUA
Pentobarbital sódico	Syntec, Brasil
1,8-cineol	Sigma-Aldrich, EUA
Tween 80 – Polyoxyethylene Sorbitan Mono	Sigma-Aldrich, EUA.

#### 4.1.3 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* albinos fêmeas (*Mus musculus*), com peso médio de 25 g, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (Estácio/FMJ). Os animais foram mantidos no Biotério Experimental da URCA, em conformidade com as normas e procedimentos de biossegurança para biotérios (CARDOSO, 1998-2001) e bioéticas (BAZZANO, 2006), acondicionados em gaiolas de polipropileno em ambiente com temperatura de  $23 \pm 2$  °C, ciclo claro/escuro de 12 h e com água e ração *ad libitum* (LAPA *et al.*, 2008).

#### 4.1.4 Exigências legais e aspectos éticos da pesquisa

A pesquisa foi conduzida em estrita obediência com as normas e diretrizes bioéticas vigentes para ensaios envolvendo com animais (*Guide for the care and use of laboratory animals*, do NIH - National Institute of Health-EUA, 1996; Lei Federal N° 11.794/2008 (Lei

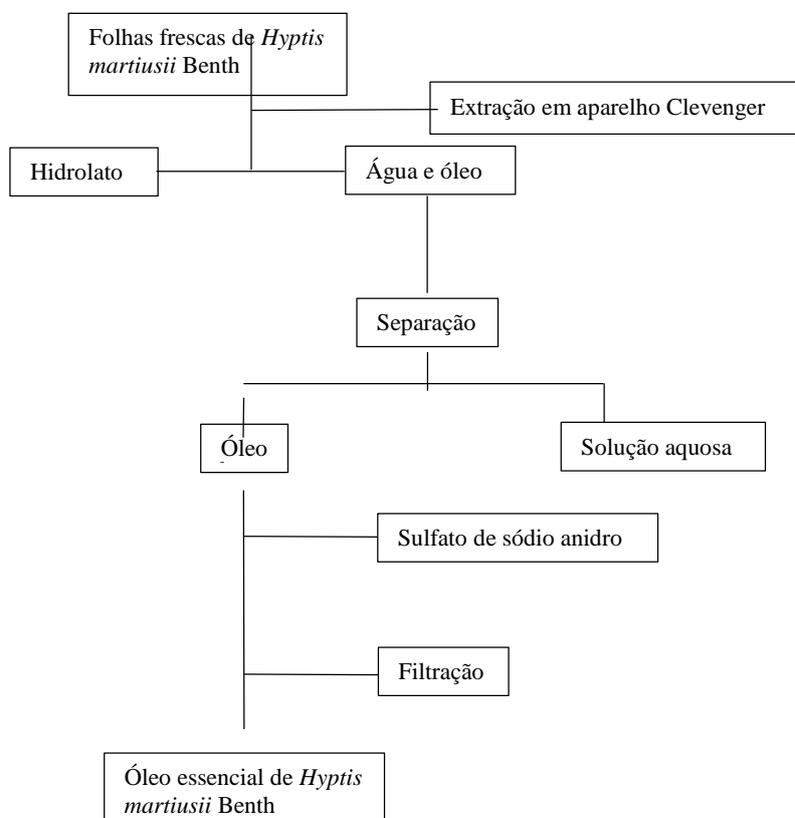
Arouca); Conselho Nacional de Controle de Experimentação – CONCEA); e integridade da fauna e flora (Lei Federal Nº 9605/1998) (MACHADO *et al.*, 2006; SILVA, 2010).

O projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da Universidade Regional do Cariri – URCA (CEUA). Mediante submissão, foi concedida a aprovação do projeto para realização do estudo, sob parecer de processo Nº 00213.2013.1. (Anexo 4.1.4.1)

## 4.2 MÉTODOS

### 4.2.1 Obtenção do óleo essencial

O óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth (OEHM) foi extraído no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN), da Universidade Regional do Cariri (URCA). A extração do óleo foi realizada utilizando-se 250 g das folhas frescas que foram colocadas em um balão de vidro de 5 L, juntamente com 1,5 L de água e mantidas em ebulição durante um período de duas horas. Após o período de ebulição o óleo essencial fora extraído do vegetal e condensou-se formando uma mistura heterogênea com a água. A mistura constituída de água e óleo foi coletada em aparelho tipo Clevenger modificado (GOTTLIEB; MAGALHÃES, 1960) sendo em seguida separada e seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Figura 4.2.1.1).



**Figura 4.2.1.1:** Fluxograma do método de extração do óleo essencial das folhas frescas de OEHM.

#### 4.2.2 Análise química do óleo essencial (Cromatografia gasosa acoplada a Espectrometria de Massas)

A análise da composição química do OEHM foi realizada usando um sistema de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM), em aparelho SHIMADZU com detector seletivo de massa QP5050A, operando sob energia de ionização de 70 eV. A coluna de capilaridade utilizada foi DB-5HT (30 m x 0,25 mm de diâmetro interno), nas seguintes especificações: temperaturas de 270 °C no injetor e 290 °C no detector, tendo hélio como gás de arraste (1,7 mL/min); velocidade linear de 47,3 cm/seg; fluxo total de 24 mL/min; fluxo de portador de 24 mL/min; pressão de 107,8 kPa; e a temperatura de aquecimento da coluna foi programada para 60 °C (2 min) - 180 °C (1 min) a 4 °C/min e de 180 - 260 °C a 10

°C/min (10 min). A identificação dos componentes foi realizada por comparação entre seu respectivo espectro de massa com aqueles padrões registrados na base de dados da biblioteca Wiley 229 e entre os índices de retenção calculados com valores da literatura especializada (ADAMS, 1991).

### **4.2.3 Protocolo dos experimentos utilizados nos testes comportamentais**

Todos os testes foram realizados no mesmo horário, de 11h00 às 16h00, no Laboratório de Farmacologia e Química Molecular (LFQM) da URCA, em condições controladas de temperatura ( $23 \pm 1^\circ \text{C}$ ), som e iluminação. Foi utilizada iluminação de pouca intensidade (lâmpada vermelha de 15V) para mimetizar o ambiente natural do animal, evitando alterações em seu comportamento. Os animais foram divididos em grupos, compostos por nove camundongos, 24 horas antes da realização dos experimentos, exceto para o teste hipocrático e determinação da dose letal mediana ( $DL_{50}$ ), onde os grupos testados continham apenas 04 (quatro) animais.

O óleo essencial e o composto majoritário foram administrados por via i.p. uma vez que a mesma possui maior biodisponibilidade que a via oral (NEMES *et al.*, 2000). Além disso, no tocante ao manejo com os animais, a via i.p. se apresentou como a mais prática para aplicação do OEHM nos camundongos, sendo utilizado um volume de 0,1 mL/10g de peso corporal do animal. Inicialmente foi realizada uma triagem farmacológica (teste hipocrático) para identificação dos efeitos farmacológicos gerais e tóxicos do OEHM. A escolha das doses utilizadas neste trabalho foi determinada, primeiramente, tomando por base o valor da  $DL_{50}$  do óleo, sendo o valor máximo da dose correspondente a 10% do valor da  $DL_{50}$ .

Na preparação das soluções, as drogas utilizadas foram diluídas em solução salina 0,9%. No entanto, para preparação das doses do óleo essencial, foi utilizado a mais um agente dispersante, o Tween 80 a 0,5%, que facilitou o processo de diluição do OEHM em solução salina 0,9%.

#### 4.2.4 Teste hipocrático e determinação da dose letal mediana (DL<sub>50</sub>)

Para determinar a classe de dose tóxica aguda, quatro animais foram tratados com o OEHM a cada dose, sendo a classe definida como a menor dose que, na sequência considerada, induz a morte. Portanto, o óleo foi administrado na sequência da dose menor para a maior. O protocolo adotado seguiu uma adaptação da OECD 2009 onde foi realizado um *screening* de doses determinadas, suficientemente espaçadas a fim de serem observadas as diferenças de efeitos tóxicos entre estas. Sendo assim, as doses foram selecionadas a partir da sequência: 10, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 mg/Kg, i.p.. Foi utilizado um grupo que recebeu veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., para comparação de resultados.

Decorrida a administração das soluções, os animais foram observados em intervalos regulares de 10, 30, 60, 120, 240 minutos e 24 horas e, a partir de então, diariamente, até o décimo quarto dia. Todos os sinais de toxicidade, a época do seu aparecimento, intensidade, duração e progressão dos mesmos foram registrados.

Os parâmetros observados após a administração das drogas, relacionados às ações estimulantes, foram: ambulação aumentada, aumento da frequência respiratória, andar em círculo, autolimpeza, convulsão clônica e tônica, piloereção, movimentos estereotipados (tremor, bater a cabeça e morder-se), irritabilidade, levantar, morder a cauda, tremores grosseiros e finos. Os parâmetros observados, relacionados às ações depressoras, foram: alienação ao meio, analgesia (por teste de compressão da cauda do animal), anestesia (puxando o pêlo e suspendendo o animal), ataxia, diminuição da apreensão da pata, catatonía, dispnéia, exoftalmia, diminuição da frequência respiratória, diminuição da motilidade, diminuição do reflexo corneano, tônus dorsal, ptose palpebral e sedação. Outros parâmetros observados foram: agressividade, contorção, coloração da urina, diâmetro da pupila, diarreia, ereção da cauda, fasciculações, grunhidos, aumento ou diminuição da micção, midríase, orelha (cianótica, hiperêmica ou pálida), passividade, reação de fuga, sialorréia, tremor da cauda, lacrimejamento, sudorese, coma e morte (YAMANAKA, 2008).

As intensidades dos eventos foram tabuladas de zero a duas cruzes (0, +, ++), correspondendo, respectivamente a: ausente, efeito presente, efeito presente intenso. As alterações encontradas na observação comportamental e exame clínico sistemático dos animais foram registrados em protocolo impresso com a lista de sinais a serem investigados (Anexo

4.2.4.1). Esta lista e a pesquisa de sinais foram baseadas no modelo proposto por MALONE, 1977. Foi notificado também, o número de óbitos para a determinação da DL<sub>50</sub>.

Visando diminuir o número de animais por experimento, os testes do campo aberto, labirinto em cruz elevada e *rota rod*, foram realizados no mesmo dia e com os mesmos grupos de animais. Quanto a ordem de execução dos testes, os animais foram inicialmente submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado, seguido do teste do campo aberto e, por último, submetidos ao teste do *rota rod*.

#### 4.2.5 Teste do Campo Aberto

O campo aberto (CA) (Figura 4.2.5.1) é bastante utilizado para a avaliação do efeito de drogas sobre a atividade locomotora. O aparelho consiste de uma arena de formato quadrado, com as paredes confeccionadas em vidro transparente (30 x 30 x 15 cm) e piso em vidro preto, dividido em nove quadrantes iguais (10 x 10 cm) (ARCHER, 1973).

As doses do OEHM avaliadas nos testes de LCE, CA e RR, foram determinadas previamente a partir da DL<sub>50</sub>. Para determinação da dose de 1,8-cineol foi observada primeiramente a dose efetiva do OEHM no teste do CA e, a partir de então, foi utilizada a porcentagem do 1,8-cineol encontrada na análise química do óleo essencial como base para a escolha da dose testada deste composto majoritário.

O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi tratado com diazepam na dose de 1 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 1). A partir do terceiro até o sexto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 50, 100, 200 mg/kg, respectivamente. Foi testado também o composto 1,8-cineol, administrado na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50). Cada grupo foi composto por 09 (nove) animais. Após trinta minutos do tratamento, cada animal foi colocado no centro do CA e observado por 05 (cinco) minutos onde foram observados os seguintes parâmetros comportamentais: número de cruzamentos (NC – o número de quadrantes cruzados pelo animal, quando este se encontrava com as quatro patas dentro do mesmo quadrante), número de *Grooming* (NG – comportamento de auto-limpeza do animal) e o número de *Rearing* (NR – postura na qual o animal fica na posição vertical).



**Figura 4.2.5.1:** Esquema representativo da investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre atividade locomotora do animal através do teste do Campo Aberto.

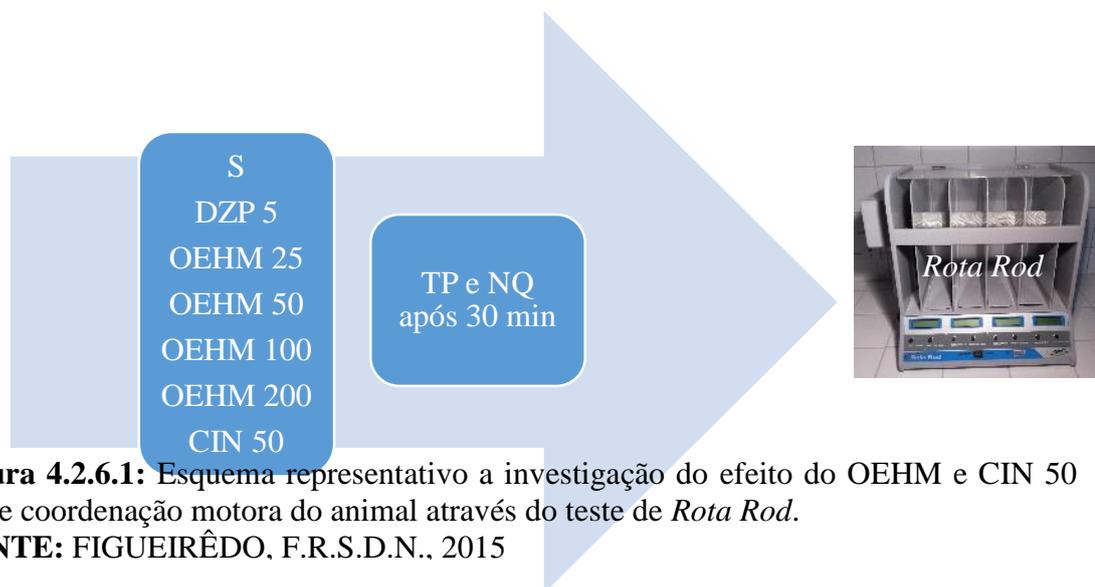
**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

#### **4.2.6 Teste do *Rota Rod***

O teste do *Rota Rod* investiga o efeito de relaxamento muscular ou incoordenação motora produzidos por drogas nos animais (CARLINI; BURGOS, 1979). Para este teste, os camundongos foram submetidos a uma seleção dos animais aptos a participar do experimento, 24 horas antes da execução do mesmo. Para tanto, os animais foram colocados com as quatro patas sobre uma barra de 2,5 cm de diâmetro, elevada a 25 cm do piso (Figura 4.2.6.1). Os camundongos capazes de permanecer na barra giratória (com frequência de 16 rpm) por mais de 180 segundos foram selecionados.

Seguidas 24 horas, os animais aptos foram divididos em sete grupos, cada um composto por 09 (nove) animais. O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi tratado com diazepam na dose de 5 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 5). A partir do terceiro até o sexto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 50, 100, 200 mg/kg, respectivamente. Foi testado também o composto 1,8-cineol, administrado na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50). Decorridos 30 minutos da administração, cada animal foi colocado no aparelho *Rota Rod*, onde foi registrado o tempo de permanência (TP), ou seja, o tempo em que cada camundongo

permaneceu na barra até um tempo final de 1 minuto e o número de quedas (NQ), com o limite de três reconduções (DUNHAM; MIYA, 1957).



**Figura 4.2.6.1:** Esquema representativo a investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre coordenação motora do animal através do teste de *Rota Rod*.

**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

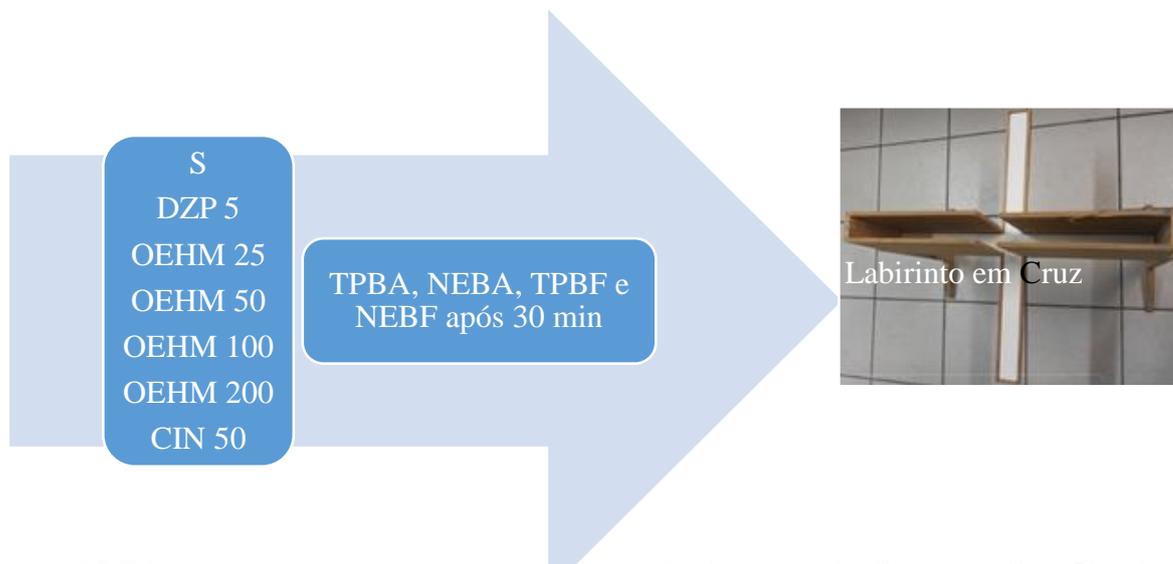
#### 4.2.7 Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O labirinto em cruz para camundongos (LISTER, 1987) consistiu em um aparelho formado por dois braços abertos (34,5 x 3,25 cm) e dois braços fechados (34,5 x 3,25 cm), conectados entre si por uma plataforma central (10 x 10 cm), formando uma cruz, a qual se encontrava elevada a 72 cm do solo. As paredes do labirinto foram confeccionadas em madeira e o piso, também em madeira, foi revestido de um material plástico de cor branca.

O LCE é um modelo utilizado largamente e validado do ponto de vista bioquímico, farmacológico e comportamental, cujo objetivo é verificar o possível efeito ansiolítico de substâncias. Foi desenvolvido por Handley e Mithani (1984), posteriormente modificado (PELLOW *et al.*, 1985) e adaptado para camundongos (LISTER, 1990).

Para realização deste teste, foram utilizados sete grupos onde cada um era composto por 09 (nove) camundongos. O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi tratado com diazepam na dose de 1 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 1). A partir do terceiro até o sexto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 50, 100, 200 mg/kg, respectivamente. Foi testado também o composto 1,8-cineol, administrado na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50). Após trinta minutos da realização dos respectivos tratamentos, cada animal foi levado ao centro do equipamento e observado por um período de cinco minutos. Durante esse tempo, o número de

entradas (NEBA e NEBF) e o tempo total de permanência (TPBA e TPBF) nos braços aberto e fechado foram registrados (Figura 4.2.7.1).



**Figura 4.2.7.1:** Esquema representativo a investigação do efeito do OEHM e CIN 50 sobre atividade ansiolítica do animal através do teste do Labirinto em Cruz Elevado.  
**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

#### 4.2.8 Potencialização do tempo de sono induzido por Pentobarbital

Neste experimento é possível verificar se o produto possui ação depressora do SNC, ou seja, se tem atividade hipnótica (ADZU *et al.*, 2002; FANG *et al.*, 2010).

Neste teste foram utilizados seis grupos de animais. O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi pré-tratado com diazepam na dose de 2 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 2). A partir do terceiro até o quinto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. Foi testado também o composto 1,8-cineol, administrado na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50). Após 30 minutos, foi administrado pentobarbital sódico na dose de 40 mg/Kg, via i.p., em cada animal e observado os parâmetros da latência (o intervalo entre a administração do pentobarbital sódico e a perda do reflexo de endireitamento) e duração

do tempo de sono (intervalo entre a perda e a recuperação do reflexo de endireitamento), por um período de até 3 horas de duração (CARLINI, *et al* 1986) (Figura 4.2.8.1).



**Figura 4.2.8.1:** Sistema utilizado no teste de potencialização do tempo de sono induzido por Pentobarbital. A figura representa o sistema utilizado, onde o camundongo foi posicionado em decúbito dorsal em uma telha de polipropileno ondulada translúcida servindo como suporte para análise dos testes.

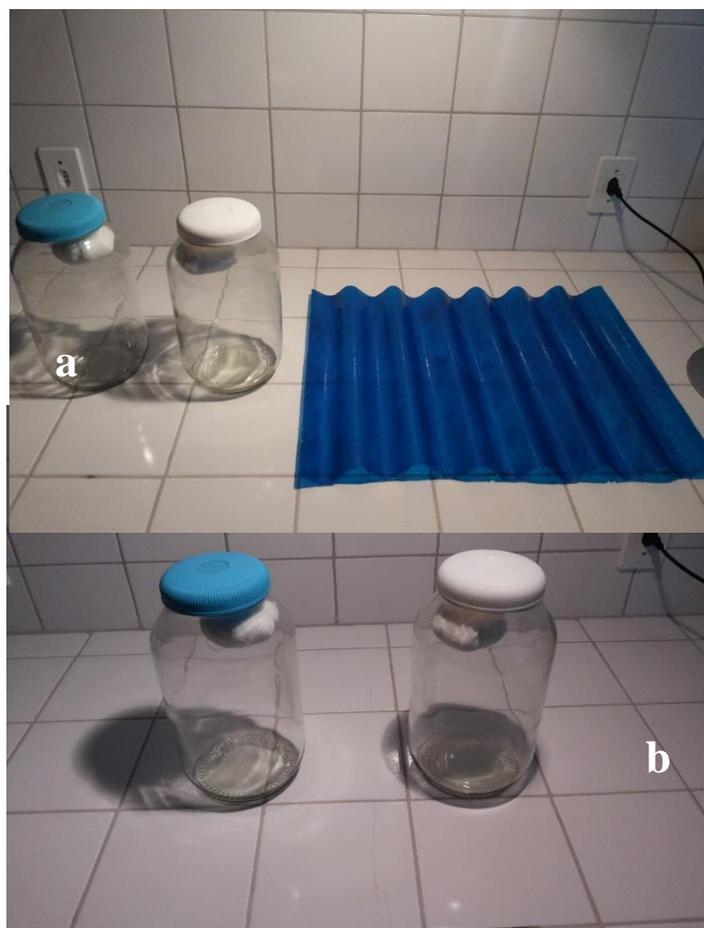
**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

#### **4.2.9 Potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico**

Este teste é útil para descartar a hipótese de uma possível interferência de um composto testado no metabolismo da droga indutora do sono a nível hepático (LAPA *et al.*, 2008). Para avaliação deste teste, foram utilizados cilindros de vidro transparentes (30 cm de altura x 20 cm de diâmetro) (Figura 4.2.9.1).

Neste teste foram utilizados cinco grupos de animais. O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi pré-tratado com diazepam na dose de 2 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 2). A partir do terceiro até o quinto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. Foi testado também o composto 1,8-cineol, administrado na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50). Após 30 minutos do pré-tratamento, os animais foram inseridos, individualmente, no interior dos cilindros de vidro, contendo em cada um destes uma bola de algodão, suspensa a 20 cm do piso, pesando 06 g e umedecida com 5,0 mL de éter

etélico. Para saturação do ambiente, o sistema foi fechado por 10 minutos. Neste teste foram analisadas a latência (o intervalo entre a o contato do animal com o éter etílico dentro do cilindro e a perda do reflexo de endireitamento – em segundos) e a duração do sono (intervalo entre a perda e a recuperação do reflexo de endireitamento) dos animais (LAPA *et al.*, 2008). O início do sono foi considerado a partir da perda do reflexo postural, terminando com a recuperação deste reflexo. Após a perda do reflexo, esperou-se 1 min para retirada de cada animal da câmara e, em seguida, cada animal foi colocado em decúbito dorsal para registro do tempo total de sono.



**Figura 4.2.9.1:** no teste de do tempo de sono “a” representa o sistema que foi montado para realização do teste, em destaque, na figura “b”,

Sistema utilizado potencialização etéreo. A figura

os cilindros de vidro transparentes utilizados, contendo as bolas de algodão (06 g) umedecidas com éter etílico (5 mL).

**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

#### **4.2.10 Teste de convulsões induzidas por pentilenotetrazol**

O efeito anticonvulsivante do OEHM e CIN 50 foi avaliado através do antagonismo das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ). O teste de convulsão induzido por PTZ em camundongos serve como triagem farmacológica para drogas com efeito anticonvulsivante (MEHLA *et al.*, 2010; NOZADZE *et al.*, 2011).

Neste teste foram utilizados cinco grupos de animais. O primeiro grupo foi pré-tratado somente com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); o segundo grupo foi pré-tratado com diazepam na dose de 2 mg/Kg, via i.p., como droga padrão (DZP 2). A partir do terceiro até o quinto grupo, os animais receberam o OEHM, via i.p., nas doses de 25, 100 e 200 mg/kg, respectivamente. Transcorridos 30 minutos do pré – tratamento, cada animal recebeu uma única injeção de pentilenotetrazol na dose de 80 mg/Kg, via i.p., (PTZ 80). Subsequentemente, foram analisados os parâmetros: latência da primeira convulsão, ou seja, tempo decorrido entre a administração de PTZ 80 até a primeira convulsão clônica ou tônico-clônica, em segundos; e a latência de morte dos animais, que corresponde ao tempo decorrido da administração do PTZ 80 até a morte do animal (LOWSON *et al.*, 1990).

#### **4.2.11 Potencialização da Catalepsia induzida por haloperidol**

Neste teste foram utilizados dez grupos contendo nove animais cada, onde foram pré-tratados com: um grupo onde foi pré-tratados com veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S); Haloperidol na dose de 0,1 mg/Kg, via i.p., (HALO 0,1); Haloperidol na dose de 5,0 mg/Kg, via i.p. (HALO 5,0); óleo essencial de *Hyptis martiusii* nas doses de 25, 100 e 200 mg/Kg, via i.p., (OEHM 25, 50 e 100, respectivamente) e 1,8-cineol na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50).

Para fins de potencialização, outros grupos foram pré-tratados em associação com o HALO 0,1, via i.p., são eles: OEHM 25 + HALO 0,1, via i.p., (OEHM 25\*); OEHM 100 +

HALO 0,1, via i.p., (OEHM 100\*), OEHM 200 + HALO 0,1, via i.p., (OEHM 200\*) e CIN 50 + HALO 0,1, via i.p., (CIN 50\*).

O haloperidol é uma droga neuroléptica utilizada como padrão para induzir o estado de catalepsia. Decorridos 30 minutos, foi analisado tempo de imobilidade do animal na barra durante cinco minutos. A avaliação deste efeito (rigidez muscular) foi observada quando os camundongos tratados foram colocados com suas patas dianteiras apoiadas em uma barra horizontal a 5 cm de altura da bancada, de tal forma que o mesmo permanecesse em posição vertical. Caso o animal deixasse a posição imposta antes do tempo determinado, o processo era mais uma vez repetido, respeitando o número máximo de três reconduções, de acordo com o protocolo adaptado de CARLINI (1973) (Figura 4.2.11.1).



**Figura**  
utilizado no  
induzida por  
figura

metodologia empregada, onde o animal foi posicionado com as patas frontais sobre o bastão de vidro (acima 05 cm de altura da bancada).

**FONTE:** FIGUEIRÊDO, F.R.S.D.N., 2015

**4.2.11.1:** Sistema  
teste de catalepsia  
haloperidol. A  
representa a

#### 4.2.12 Hipercinesia induzida por cetamina

Os estudos têm utilizado a cetamina como modelo para investigar aspectos da esquizofrenia uma vez que ela induz sintomas psicóticos com doses subanestésica, que lembram os sintomas desta patologia (BECKER *et al.*, 2003).

Foram utilizados doze grupos contendo nove animais cada, onde foram tratados com: veículo (Tween 80 a 0,5% em solução salina), via i.p., (S), Haloperidol na dose de 0,2 mg/Kg, via i.p., (HALO 0,2); cetamina na dose de 20 mg/Kg, via i.p., (CETA 20), óleo essencial de *Hyptis martiusii* nas dose de 25, 100 e 200 mg/Kg, via i.p., (OEHM 25, 100 e 200, respectivamente) e 1,8-cineol na dose de 50 mg/Kg, via i.p., (CIN 50).

Além desses, os cinco grupos restantes foram utilizados em associação com a CETA 20, são eles: HALO 0,2 + CETA 20, via i.p., (HALO 0,2\*), OEHM 25 + CETA 20, via i.p., (OEHM 25\*), OEHM 100 + CETA 20, via i.p., (OEHM 100\*), OEHM 200 + CETA 20, via i.p., (OEHM 200\*) e CIN 50 + CETA 20, via i.p., (CIN 50\*).

Decorridos 30 minutos os animais foram colocados em campo aberto, por um período de 20 minutos, onde foi determinado o número de cruzamentos (NC). O haloperidol foi utilizado como droga padrão de efeito neste teste (ARAÚJO, 2011).

#### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os resultados que obedeceram a uma distribuição paramétrica foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) seguido pelo teste de Student Newman Keuls (*post hoc*). Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste T. Em todas as análises estatísticas, os valores foram representados pela Média  $\pm$  Erro Padrão da Média (EPM), sendo considerado o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). Para determinação da

DL<sub>50</sub>, foi adotada a metodologia da OECD (2008), onde a análise foi realizada seguindo o software PROBITOS.

Todas as comparações estatísticas foram efetuadas utilizando-se o programa estatístico *Graph-Pad Prism 5.00.288*®.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL

O óleo essencial obtido por hidrodestilação forneceu um rendimento de 0,72%, e densidade de 1,0 g/mL. A análise por CG/EM permitiu a identificação de 20 constituintes, com ocorrência exclusivamente de mono e sesquiterpenos, representando 93,99% da composição do óleo (Tabela 5.1.1).

**Tabela 5.1.1:** Constituição química do óleo essencial das folhas de *H. martiusii* Benth. Em negrito é evidenciado o composto majoritário presente no OEHM.

Componentes	(%)	TR (min)
$\alpha$ -pineno	2,50	12,50
$\beta$ – pineno	1,30	14,90
$\beta$ - ocimeno	23,40	16,84
p-cimeno	2,50	17,62
limoneno	5,30	17,90
<b>1,8-cineol</b>	<b>25,93</b>	<b>18,10</b>
camfora	3,88	25,04
$\beta$ - cariofileno	0,81	41,11
biciclogermacreno	3,15	45,89
$\delta$ -cadineno	1,79	46,65
valenceno	1,42	47,17
palustrol	1,39	47,70
espatulenol	2,15	47,86
óxido cariofileno	6,93	47,98
guaíol	2,10	48,10

$\beta$ – eudesmol	1,62	48,23
ledol	1,68	48,28
torreiol	1,28	48,55
aromadendreno	2,53	48,70
viridiflorol	3,63	48,91
<b>TOTAL</b>	<b>93,99</b>	

## 5.2 **TESTE HIPOCRÁTICO DE MALONE**

No Teste Hipocrático de Malone foi possível observar várias alterações comportamentais como letargia, ambulacção reduzida, sedação e morte. Estes achados revelaram um possível efeito depressor sobre o SNC. O levantamento desses resultados encontra-se no quadro 5.2.1.

Houve mortes apenas com as doses de 2000 e 5000 mg/Kg, com taxas de mortalidade de 50% e 100%, respectivamente.

A  $DL_{50}$  foi determinada pelo software Probit, de acordo com os resultados de toxicidade aguda. Como resultado, foi obtido um valor de dose de 2000 mg/Kg, i.p. As doses do OEHM para testes foram escolhidas a partir de 10% de 2000 mg/Kg (a  $DL_{50}$ ).

**Quadro 5.2.1:** Principais alterações comportamentais registradas em camundongos decorrentes da administração do OEHM via intraperitoneal em relação ao grupo controle salina 0.9%, i.p..

<b>OEHM (mg/kg, i.p.)</b>	<b>TEMPO (min)</b>	<b>EFEITOS FARMACOLÓGICOS</b>
<b>10</b>	10	Sem alterações comportamentais (0)
	30	Sem alterações comportamentais (0)
	60	Ambulação diminuída (+)
	120	Ambulação diminuída (+)
	180	Ambulação diminuída (+)
	240	Ambulação diminuída (+)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)
<b>50</b>	10	Sem alterações comportamentais (0)
	30	Ambulação diminuída (+)
	60	Ambulação diminuída (+)
	120	Ambulação diminuída (+)
	180	Ambulação diminuída (+)
	240	Ambulação diminuída (+)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)
<b>100</b>	10	Sem alterações comportamentais (0)
	30	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	60	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	120	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	180	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	240	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)
	10	Ambulação diminuída (+)
	30	Ambulação diminuída (++); sedação (++)

<b>200</b>	60	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	120	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	180	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	240	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)
<b>500</b>	10	Ambulação diminuída (++)
	30	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	60	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	120	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	180	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	240	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)

<b>1000</b>	10	Ambulação diminuída (++)
	30	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	60	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	120	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	180	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	240	Ambulação diminuída (++); sedação (++)
	1440	Sem alterações comportamentais (0)
<b>2000</b>	10	Ambulação diminuída (++);
	30	Ambulação diminuída (+); Diminuição da Frequência Respiratória (++)
	60	Ambulação diminuída (+); Diminuição da Frequência Respiratória (+)
	120	Ambulação diminuída (++)
	180	Ambulação diminuída (++)
	240	Ambulação diminuída (++)

	1440	Morte (+)
<b>5000</b>	10	Ambulação diminuída (++); Morte (+)
	30	Ambulação diminuída (++) Diminuição da Frequência Respiratória (++)
	60	Ambulação diminuída (+); Diminuição da Frequência Respiratória (+); Hipnose (+)
	120	Ambulação diminuída (++)
	180	Ambulação diminuída (++)
	240	Ambulação diminuída (++)
	1440	Morte (++)

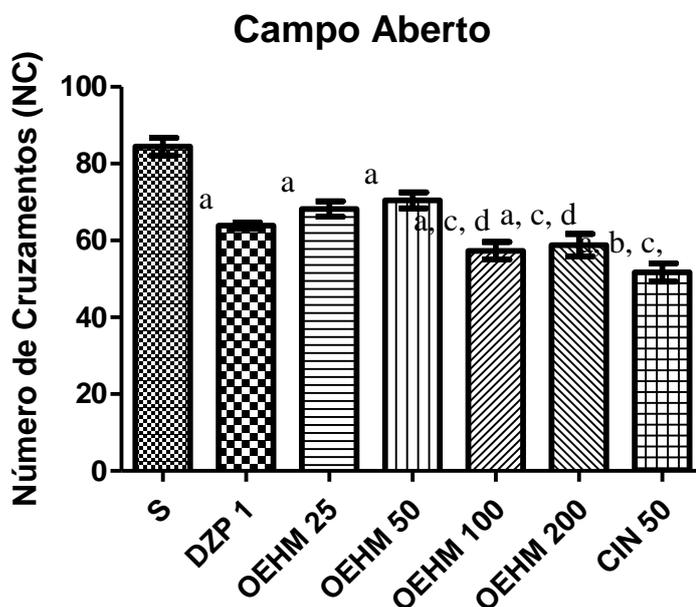
**Legenda:** (0) ausente, (-) efeito diminuído, (+) efeito presente, (++) efeito presente e intenso.

### 5.3 CAMPO ABERTO (CA)

O número de cruzamentos (exploração horizontal), o número de *grooming* (movimento de autolimpeza) e o número de *rearing* (exploração vertical) foram os parâmetros analisados, conforme mostrado nas Figuras 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3.

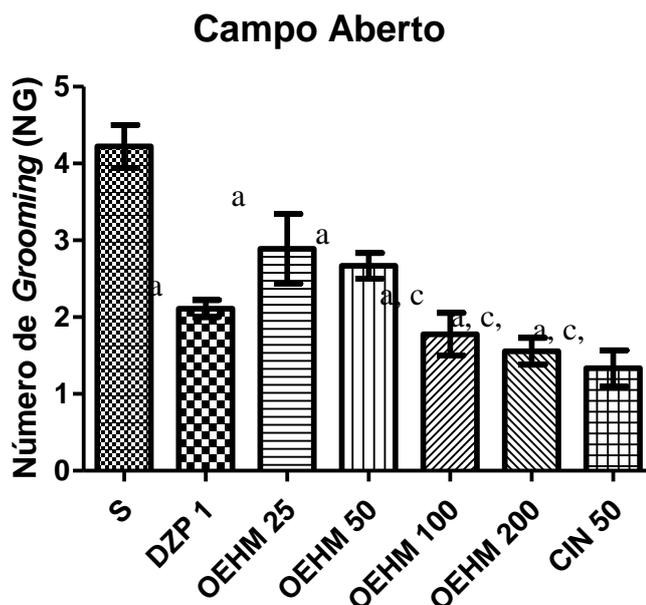
O efeito do OEHM (nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol na dose de 50mg/Kg, via i.p.) isoladamente sobre o número de cruzamentos foi mostrada na figura 5.3.1. Neste parâmetro, os tratamentos com OEHM reduziram, de forma significativa, o

número de cruzamentos dos animais em relação ao controle: S ( $84,44 \pm 2,30$ ), OEHM 25 ( $68,22 \pm 2,00$ ), OEHM 50 ( $70,44 \pm 2,05$ ), OEHM 100 ( $57,33 \pm 2,30$ ), OEHM 200 ( $58,78 \pm 2,905$ ) e CIN 50 ( $51,67 \pm 2,41$ ). Em termos percentuais, o OEHM nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg/Kg e CIN 50 reduziram o NC em 19,20%, 16,57%, 32,11%, 30,38% e 38,80%, respectivamente, em relação ao grupo controle. Os animais tratados com DZP 1 mg/Kg, i.p., também apresentaram uma redução deste parâmetro DZP 1 ( $63,89 \pm 0,807$ ) em relação ao respectivo controle em 24,33%. Quando comparadas as doses do OEHM 25 e 200 mg/Kg, observa-se o efeito dose resposta.



**Figura 5.3.1:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o número de cruzamentos (NC), de camundongos submetidos ao campo aberto. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: “a, b, c, d, e, f, g” vs S, DZP1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200, CIN 50 respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OEHM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p. e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

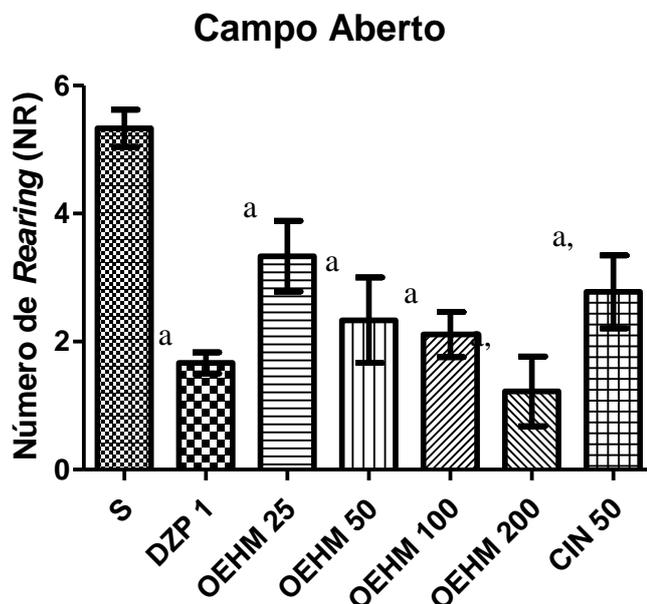
No tocante ao número de *grooming* (NG), o OEHM apresentou redução significativa do referido parâmetro, em todas as doses em relação ao grupo controle, S ( $4,22 \pm 0,28$ ), OEHM 25 ( $2,89 \pm 0,45$ ), OEHM 50 ( $2,67 \pm 0,17$ ), OEHM 100 ( $1,78 \pm 0,28$ ), OEHM 200 ( $1,56 \pm 0,17$ ) e CIN 50 ( $1,33 \pm 0,23$ ) em 31,51%, 36,72%, 57,81%, 63,03% e 68,48%, respectivamente. Nos animais tratados com DZP 1 mg/Kg foi percebida redução do NG em 50%, DZP 1 ( $2,11 \pm 0,11$ ) quando comparado ao grupo controle (Figura 5.3.2).



**Figura 5.3.2:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o número de *grooming* (NG), de camundongos submetidos ao campo aberto. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: “a, b, c, d, e, f, g” vs S, DZP1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200, CIN 50 respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c) OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OEHM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., e (f) OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

Da mesma forma, foi observado que o tratamento com as doses de OEHM 25 ( $3,33 \pm 0,55$ ), OEHM 50 ( $2,33 \pm 0,67$ ), OEHM 100 ( $2,11 \pm 0,35$ ), OEHM 200 ( $1,22 \pm 0,55$ ), assim

como com CIN 50 ( $2,78 \pm 0,57$ ) e com DZP 1 ( $1,67 \pm 0,17$ ) reduziu o número de *rearing* (NR) quando comparados ao grupo S ( $5,33 \pm 0,29$ ). Em termos percentuais, tal redução correspondeu a 37,52%, 56,28%, 60,41%, 77,11%, 47,84% e 68,66%, respectivamente (Figura 5.3.3).



**Figura 5.3.3:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o *número de rearing* (NR) de camundongos submetidos ao campo aberto. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: “a, b, c, d, e, f, g” vs S, DZP1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200, CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

#### 5.4 AVALIAÇÃO DA COORDENAÇÃO MOTORA – ROTA ROD

Neste teste, o OEHM (nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol na dose de 50mg/Kg, via i.p.), não causaram alterações sobre a coordenação motora (tempo de permanência sobre a barra giratória – TP e o número de quedas – NQ) dos camundongos submetidos ao *Rota Rod*, como pode ser observado na tabela 5.4.1.

O efeito do diazepam na dose de 5 mg/Kg, via i.p., entretanto, causou diminuição significativa em 84,95 % do tempo de permanência dos animais sobre o aparelho, e promoveu um aumento significativo em 144% no número de queda dos animais durante o teste, quando ambos os resultados foram comparados ao controle.

**Tabela 5.4.1.** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8 cineol 50mg/Kg, i.p.) sobre a coordenação motora de camundongos submetidos ao teste do *Rota Rod*.

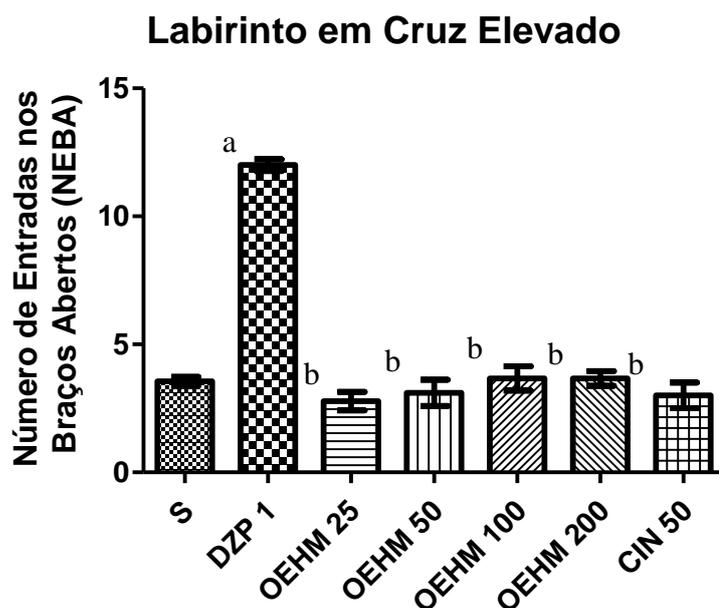
Grupos	Número de Quedas	Tempo de Permanência (segundos)
S	0,0 ± 0,0	60 ± 0,0
DZP 5	1,44 ± 0,18 <sup>a</sup>	32,44 ± 3,54 <sup>a</sup>
OEHM 25	0,0 ± 0,0 <sup>b</sup>	60 ± 0,0 <sup>b</sup>
OEHM 50	0,0 ± 0,0 <sup>b</sup>	60 ± 0,0 <sup>b</sup>
OEHM 100	0,0 ± 0,0 <sup>b</sup>	60 ± 0,0 <sup>b</sup>
OEHM 200	0,0 ± 0,0 <sup>b</sup>	60 ± 0,0 <sup>b</sup>
CIN 50	0,11 ± 0,11 <sup>b</sup>	59,67 ± 0,33 <sup>b</sup>

Os dados representam a média ± erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g vs S, DZP 2, OEHM 25, OHEM 50, OHEM 100, OHEM 200, CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 5 = Diazepam 5 mg/Kg, via i.p., (c)OHEM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

## 5.5 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

A análise do possível efeito ansiolítico do OEHM foi realizada no teste do LCE, onde foram analisados quatro parâmetros comportamentais: o número de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF); o tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e fechados (TPBF) dos animais do labirinto em cruz elevado.

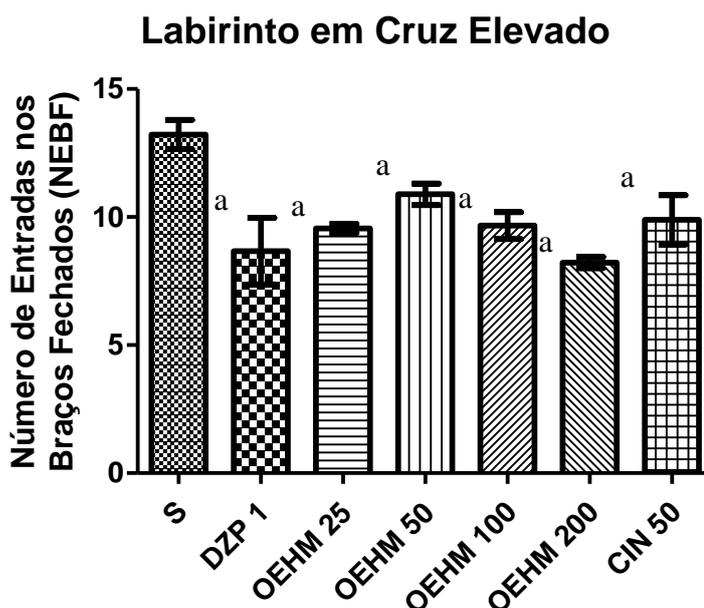
Neste teste, o OEHM 25 mg/Kg ( $2,78 \pm 0,36$ ), 50 mg/Kg ( $3,11 \pm 0,51$ ), 100 mg/Kg ( $3,67 \pm 0,47$ ) e 200 mg/Kg ( $3,67 \pm 0,28$ ) e CIN 50 ( $3,00 \pm 0,50$ ) não apresentaram resultados significativos sobre o NEBA de camundongos submetidos ao labirinto em cruz elevado em relação ao grupo S ( $3,55 \pm 0,18$ ). No entanto, houve um aumento significativo do parâmetro no grupo DZP 1 ( $12,00 \pm 0,24$ ) em relação ao grupo S, em 238,02% (Figura 5.5.1).



**Figura 5.5.1:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o número de entradas dos camundongos nos braços abertos (NEBA). As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g vs S, DZP 1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo essencial de

*Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

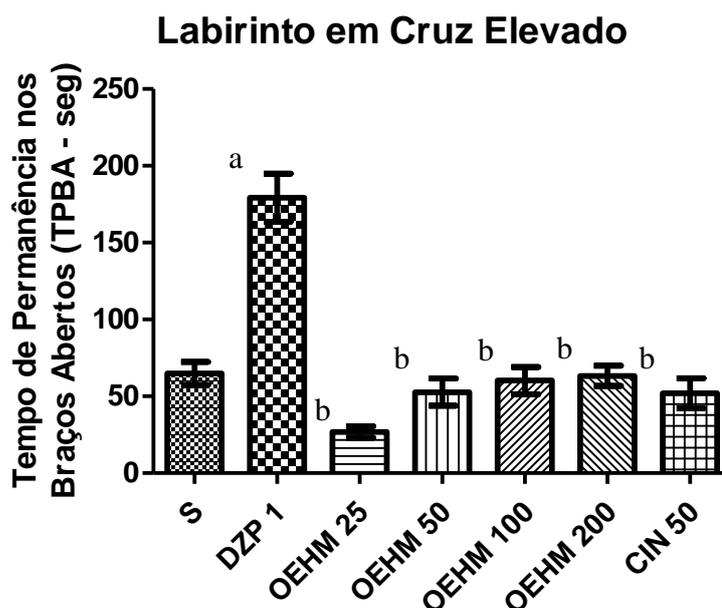
No número de entradas nos braços fechados (NEBF), nos grupos tratados com OEHM, as doses de 25 mg/Kg ( $9,56 \pm 0,1757$ ), 50 mg/Kg ( $10,89 \pm 0,42$ ), 100 mg/Kg ( $9,67 \pm 0,52$ ), 200 mg/Kg ( $8,22 \pm 0,22$ ) e CIN 50 ( $9,89 \pm 0,96$ ) diminuíram este parâmetro em 27,68%, 17,62%, 26,85%, 37,82% e 25,19%, respectivamente, em relação ao grupo S ( $13,22 \pm 0,57$ ). Do mesmo modo, o grupo DZP 1 ( $8,67 \pm 1,302$ ) diminuiu o NEBF em 34,42% quando comparado com o grupo controle (Figura 5.5.2). Entretanto, quando aplicado o teste *t-student* entre as doses 25 e 200 mg/Kg do OEHM, foi encontrado diferença significativa entre as duas doses.



**Figura 5.5.2:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o número de entradas dos camundongos nos braços fechados (NEBF). As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g vs S, DZP 1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg,

via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

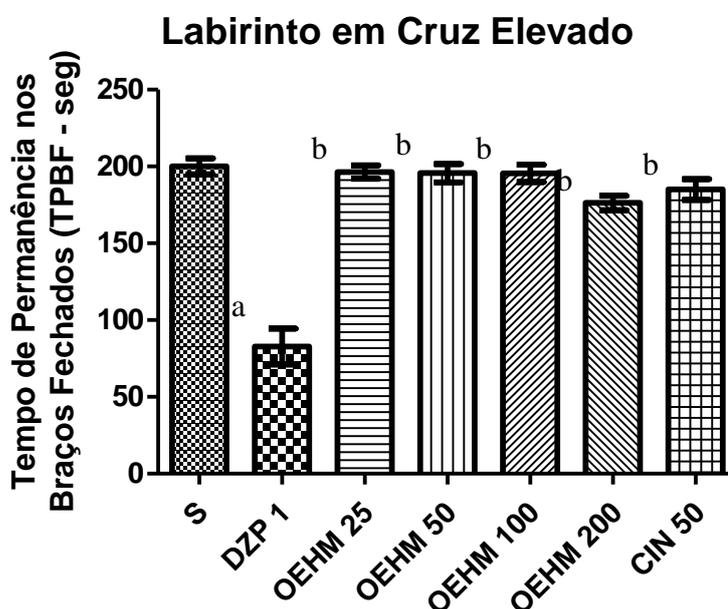
Em relação TPBA ao não foi observada diferença entre os grupos tratados com o OEHM 25 mg/Kg ( $26,78 \pm 3,70$ ), 50 mg/Kg ( $52,67 \pm 8,87$ ), 100 mg/Kg ( $60,22 \pm 8,82$ ) e 200 mg/Kg ( $63,33 \pm 6,65$ ) e CIN 50 ( $52,00 \pm 9,81$ ) e o grupo controle S ( $64,89 \pm 7,59$ ) e DZP 1. Apenas o grupo DZP 1 ( $179,20 \pm 15,61$ ) apresentou aumento de 176,16% neste parâmetro quando comparado ao grupo controle S (Figura 5.5.3).



**Figura 5.5.3:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o tempo de permanência dos camundongos nos braços abertos (TPBA). As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g vs S, DZP 1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo

essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

Por fim, na análise do TPBF, o grupo tratado com DZP 1 ( $82,78 \pm 11,68$ ) reduziu este parâmetro em 58,63% quando comparado ao controle S ( $200,1 \pm 5,23$ ) (Figura 5.5.4). Não foi evidenciado resultado significativo tanto nas doses do OEHM 25 mg/Kg ( $196,3 \pm 4,37$ ), 50 mg/Kg ( $195,70 \pm 5,97$ ), 100 mg/Kg ( $195,40 \pm 5,61$ ) e 200 mg/Kg ( $176,30 \pm 4,69$ ), quanto em CIN 50 ( $185,00 \pm 6,68$ ) em relação ao grupo S.



**Figura 5.5.4:** Efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre o tempo de permanência dos camundongos nos braços fechados (TPBF). As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g vs S, DZP 1, OEHM 25, OEHM 50, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente,

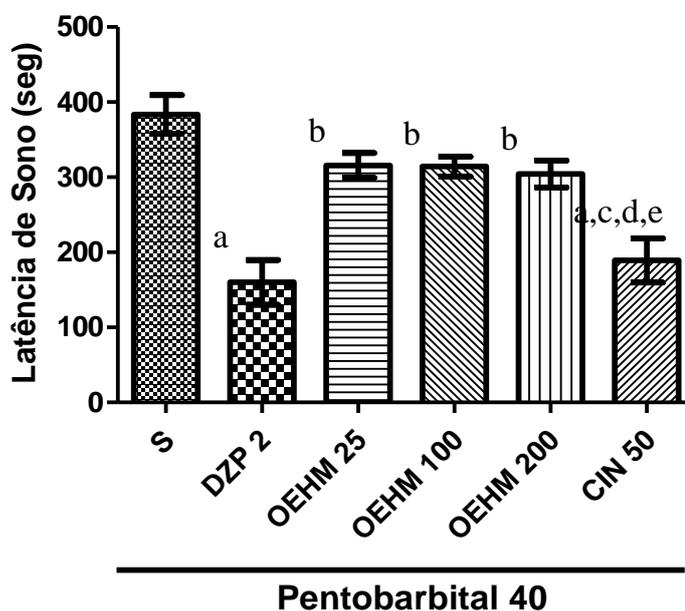
quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p, (b)DZP 1 = 1 mg/kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 50 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 50 mg/Kg, via i.p., (e)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

## 5.6 POTENCIALIZAÇÃO DO TEMPO DE SONO INDUZIDO POR PENTOBARBITAL

O efeito sedativo-hipnótico do OEHM e do CIN 50 foi analisado neste teste, segundo a avaliação da latência (tempo de indução do sono, em segundos) e da duração do sono (duração da perda do reflexo postural, reflexo de endireitamento, em segundos) dos animais.

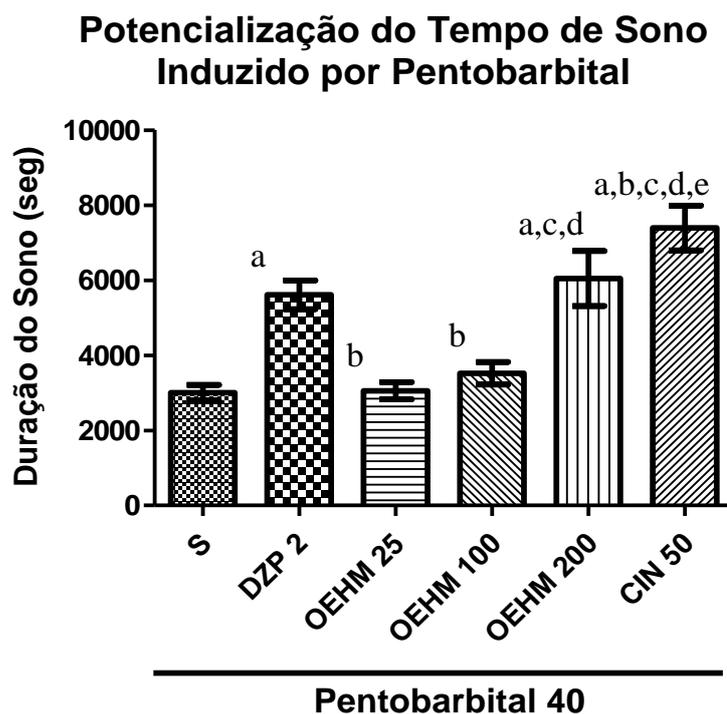
A figura 5.6.1 apresenta a latência da perda do reflexo postural dos grupos testados. Foi observado que o grupo CIN 50 ( $189,30 \pm 29,33$ ) e DZP 2 ( $160,0 \pm 29,95$ ) foram capazes de diminuir significativamente em 50,65% e 58,28%, respectivamente, o tempo, em segundos, para o início da hipnose induzida pelo pentobarbital, em relação ao grupo S ( $383,6 \pm 25,74$ ). Tal efeito, entretanto, não foi observado nos grupos tratados com o OEHM nas doses de 25 mg/Kg ( $315,7 \pm 16,45$ ), via i.p, 100 ( $314,3 \pm 13,15$ ), via i.p., e 200 mg/Kg ( $304,3 \pm 17,91$ ), via i.p..

### Potencialização do Tempo de Sono Induzido por Pentobarbital



**Figura 5.6.1:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a latência de sono (medidos em segundos) dos camundongos tratados com pentobarbital 40 mg/Kg, via i.p.. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (e) OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (f)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

A duração da perda do reflexo postural dos grupos experimentais foi: DZP 2 ( $5614 \pm 381,9$ ), OEHM 25 ( $3056 \pm 228,3$ ), OEHM 100 ( $3521 \pm 303,1$ ), OEHM 200 ( $6046 \pm 730,7$ ), CIN 50 ( $7392 \pm 593,8$ ). Entretanto, só houve aumento significativo do efeito nos grupos tratados com DZP 2, OEHM 200 mg/Kg e CIN 50, os quais elevaram o tempo de duração da ação hipnótico-sedativa em 86,82%, 101,19% e 146%, respectivamente, em relação ao grupo controle S ( $3005 \pm 209,6$ ) (Figura 5.6.2).

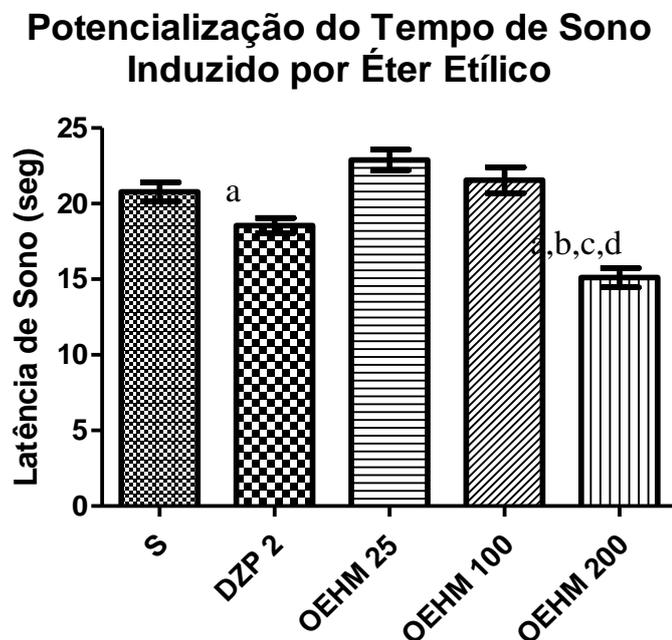


**Figura 5.6.2:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a duração do sono (medidos em segundos) dos camundongos tratados com pentobarbital 40 mg/Kg, via i.p.. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (e) OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (f)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

## 5.7 POTENCIALIZAÇÃO DO TEMPO DE SONO INDUZIDO POR ETÉR ETÍLICO

O efeito sedativo e hipnótico do OEHM foi investigado também neste teste, através da análise da latência e duração da perda do reflexo postural dos animais, os quais são apresentados nas figuras 5.7.1 e 5.7.2, respectivamente. Para o primeiro parâmetro tem-se o seguinte resultado: DZP 2 ( $18,56 \pm 0,50$ ), OEHM 25 ( $22,89 \pm 0,68$ ), OEHM 100 ( $21,56 \pm 0,85$ ) e OEHM 200 ( $15,11 \pm 0,63$ ). Nele, os grupos DZP 2 e OEHM 200 diminuíram em 10,68% e 27,28%,

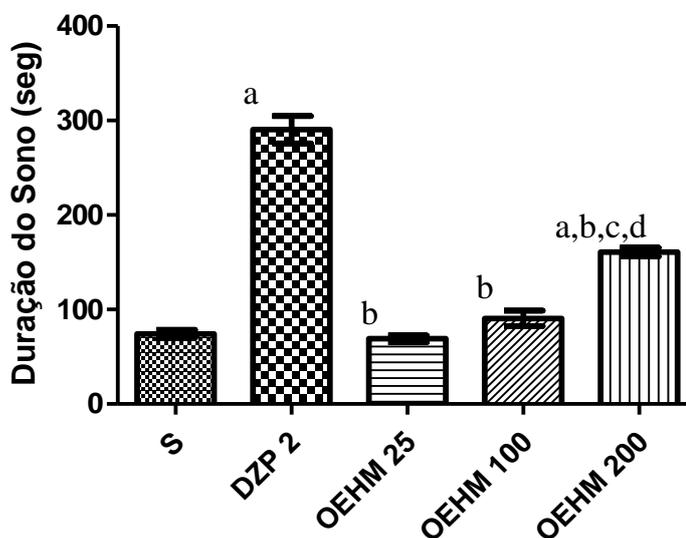
respectivamente, a latência de sono do animal, quando comparado ao grupo controle S ( $20,78 \pm 0,6186$ ).



**Figura 5.7.1:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) sobre a latência de perda do reflexo postural induzido por éter. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100 e OEHM 200, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., e (e)OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p..

Para a duração da perda do reflexo postural tem-se o seguinte resultado: DZP 2 ( $290,4 \pm 14,54$ ); OEHM 25 ( $69,11 \pm 3,446$ ); OEHM 100 ( $90,67 \pm 8,02$ ) e OEHM 200 ( $160,9 \pm 4,680$ ) (figura 5.7.2). Pode-se observar que os grupos tratados com DZP 2, OEHM 200 apresentaram, respectivamente, um aumento da duração do sono em 291,26% e 116,78%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle S ( $74,22 \pm 4,418$ ).

### Potencialização do Tempo de Sono Induzido por Éter Etílico

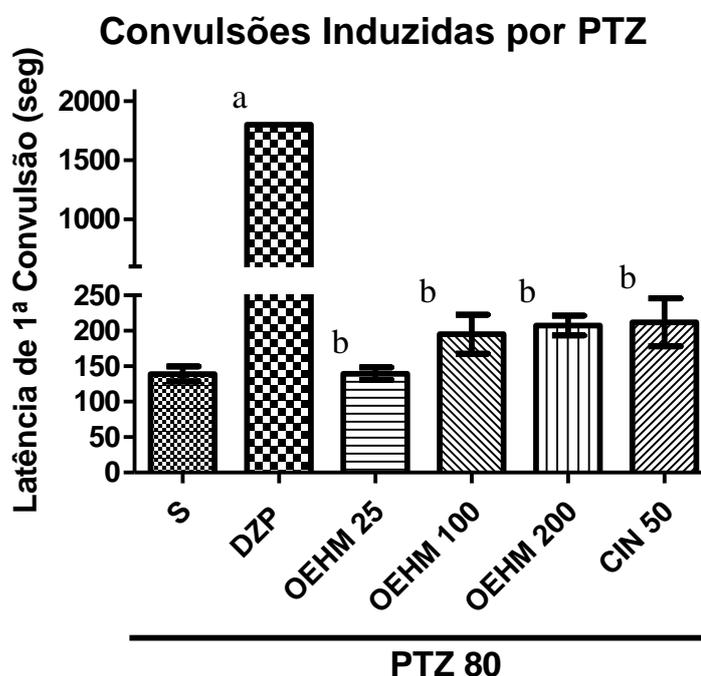


**Figura 5.7.2:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) sobre a duração do sono induzido por éter. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100 e OEHM 200, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., e (e)OEHM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p..

## 5.8 CONVULSÕES INDUZIDAS POR PENTILENOTETRAZOL

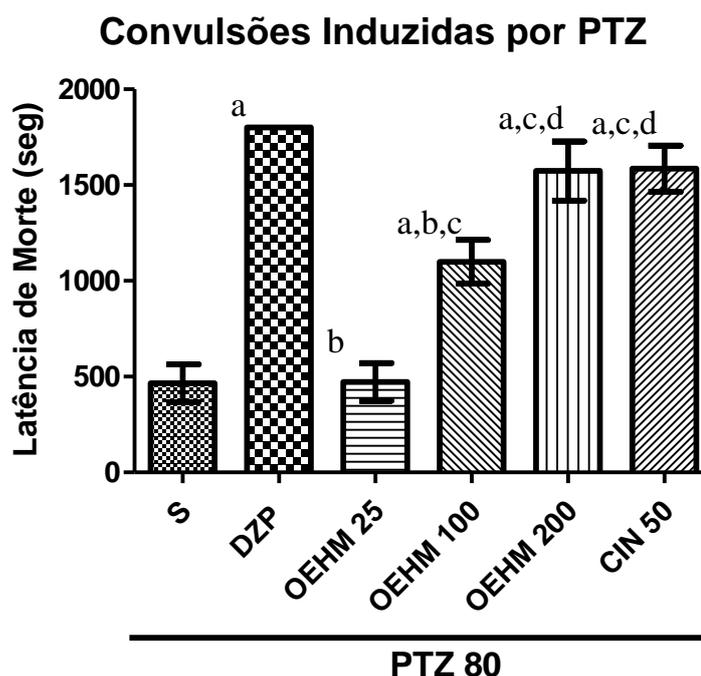
O efeito do OEHM e do CIN 50 sobre as convulsões foi estudado neste teste, que utilizou como agente pró-convulsivante o pentilenotetrazol (PTZ 80 mg/Kg, via i.p.) e como parâmetros de avaliação: latência para o aparecimento da primeira convulsão e o tempo de morte (ambos em segundos).

Nos testes de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), foram observados os seguintes resultados para a latência de primeira convulsão: S ( $139,1 \pm 10,62$ ), diazepam 2 mg/Kg ( $1800 \pm 0$ ), OEHM 25 mg/Kg ( $139,6 \pm 8,79$ ), OEHM 100 mg/Kg ( $195,2 \pm 27,59$ ), OEHM 200 mg/Kg ( $207,4 \pm 13,88$ ) e CIN 50 ( $211,9 \pm 33,65$ ) (Figura 5.8.1). Aplicando o teste *t-student*, apenas a dose de 200 mg/Kg do OEHM apresentou diferença estatística em relação ao controle S, aumentando em 49,10% o parâmetro em questão. Somando-se a este efeito, o diazepam 2 mg/Kg apresentou um aumento significativo da latência de primeira convulsão em 1194% quando comparado com o controle S.



**Figura 5.8.1:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a latência da 1ª convulsão de camundongos tratados com pentilenotetrazol (PTZ) 80mg/Kg, via i.p.. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (e) OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (f)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

O último parâmetro avaliado no teste foi a latência de morte, onde foram observados os seguintes resultados: S ( $466,1 \pm 97,90$ ), diazepam 2 mg/Kg ( $1800 \pm 0$ ), OEHM 25 mg/Kg ( $472,4 \pm 97,70$ ), OEHM 100 ( $1100 \pm 114,0$ ), OEHM 200 mg/Kg ( $1574 \pm 154,1$ ) e CIN 50 ( $1585 \pm 121,0$ ) (Figura 5.8.2.). Observa-se que as doses de 100 e 200 mg/Kg do OEHM, CIN 50 e o grupo diazepam 2 mg/Kg aumentou em 136%, 237,69%, 240,05% e 286,18%, respectivamente, a latência de morte em comparação ao grupo S. quando comparadas entre si, as doses de 25 e 200 mg/Kg apresentaram diferença significativa, evidenciando a relação dose-efeito.

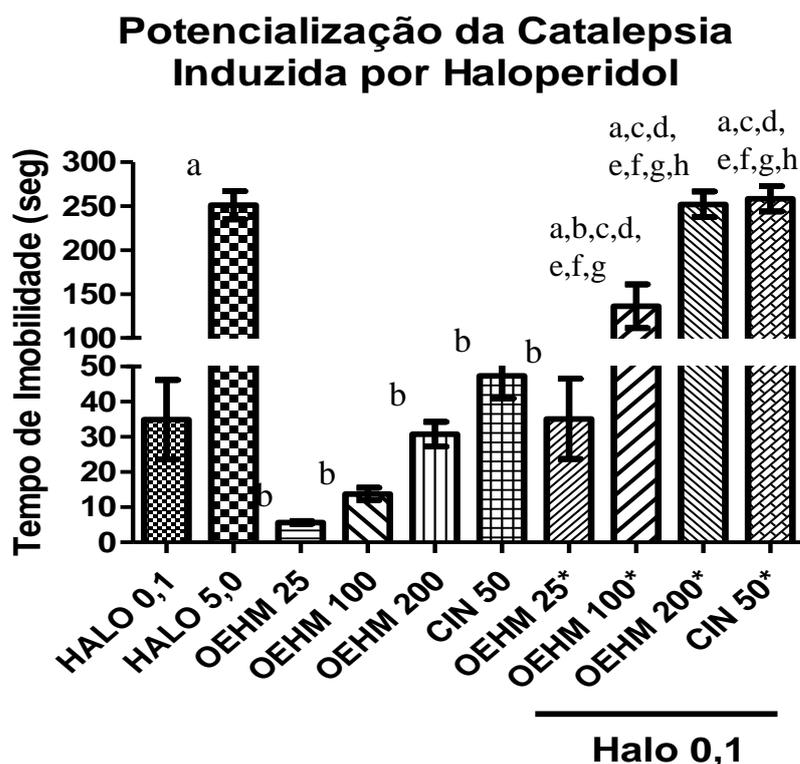


**Figura 5.8.2:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a latência de morte de camundongos tratados com pentilenotetrazol (PTZ) 80mg/Kg, via i.p.. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f vs S, DZP 2, OEHM 25, OEHM 100, OEHM 200 e CIN 50, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)DZP 2 = 2 mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (e) OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., e (f)CIN 50 = 1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p..

## 5.9 POTENCIALIZAÇÃO DA CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

Neste teste o seguinte resultado foi obtido: HALO 0,1 (34,89 ± 11,28); HALO 5,0 (251,0 ± 16,20); OEHM 25 (5,667 ± 0,4082); OEHM 100 (13,78 ± 1,78); OEHM 200 (30,78 ± 3,515); CIN 50 (47,3 ± 6,41) OEHM 25\* (35,11 ± 11,39); OEHM 100\* (136,1 ± 24,80); OEHM 200\* (252,0 ± 14,56) e CIN 50\* (258,4 ± 14,44), ( figura 5.9.1.). De acordo com a figura, o grupo HALO 5,0 apresentou um aumento em 619,40% do tempo de imobilidade do animal na barra em relação ao grupo HALO 0,1.

Não foi observada potencialização do efeito no grupo OEHM 25\*, quando comparado com o OEHM 25. Contudo, nos grupos OEHM 100\*, OEHM 200\* e o CIN 50\*, foi observado um aumento do tempo de imobilidade de 290,08%, 622,26% e 640,61%, respectivamente, quando comparadas com o grupo HALO 0,1. Observa-se também que os grupos OEHM 100\* e 200\* e CIN 50\*, quando comparados com aqueles que receberam o óleo essencial isoladamente, nas mesmas doses, apresentaram um aumento de 887,66, 718,71 e 446,30 %, respectivamente, do tempo de imobilidade do animal.



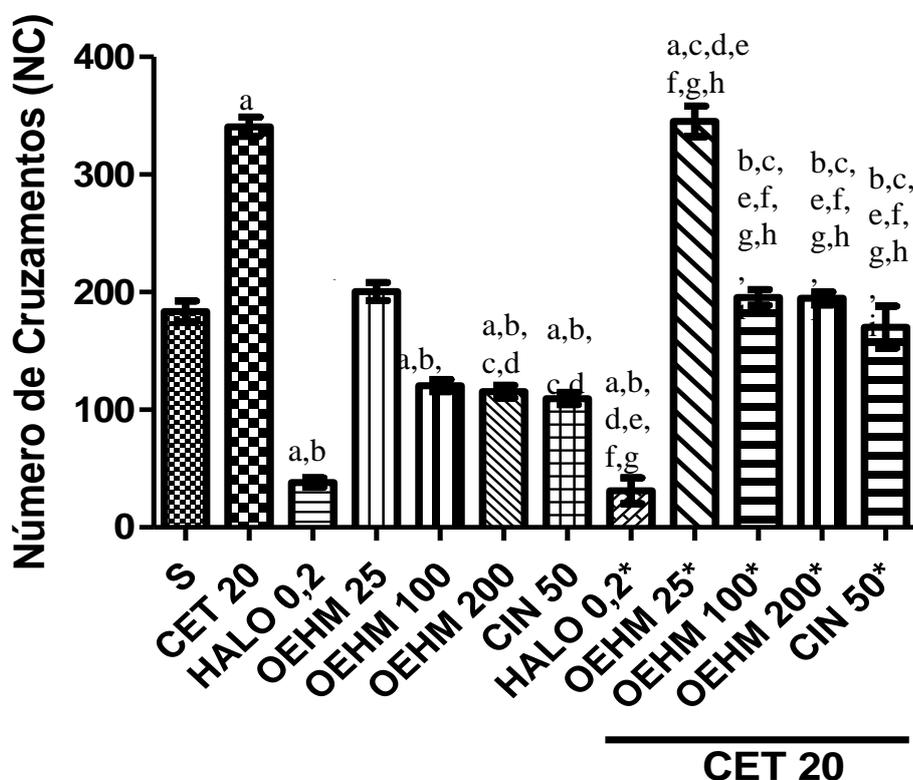
**Figura 5.9.1.:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a potencialização da catalepsia induzida por haloperidol (5mg/Kg, i.p.) em camundongos. A barra controle referente ao resultado do grupo S (solução salina 0,9%, via i.p.) foi omitida pois o tempo de imobilidade é zero. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j vs HALO 0,1; HALO 5,0; OEHM 25; OEHM 100; OEHM 200; CIN 50; OEHM 25\*; OEHM 100\*; OEHM 200\* e CIN 50\*, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)HALO 0,1 = haloperidol 0,1mg/Kg, via i.p., (b)HALO 5,0 = haloperidol 5mg/Kg, via i.p., (c)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (d) OEHM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (e)OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., (f)CIN 50 = 1,8-cineol 50 mg/Kg, via i.p., (g)OEHM 25\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p. + haloperidol 0,1mg/Kg, via i.p., (h)OEHM 100\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p. + haloperidol 0,1mg/Kg, via i.p., (i)OEHM 200\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p. + haloperidol 0,1mg/Kg, via i.p e (j)CIN 50\* = 1,8-cineol 50 mg/Kg, via i.p. + Haloperidol 0,1 mg/Kg, via i.p..

## 5.10 HIPERCINESIA INDUZIDA POR CETAMINA

Na avaliação da ação do OEHM e CIN 50 na hiperlocomoção induzida por cetamina, a atividade locomotora dos animais (número de cruzamentos) foi considerada como parâmetro de análise, onde foram obtidos os seguintes resultados: S ( $183,6 \pm 7,509$ ); CETA 20 ( $340,6 \pm 8,659$ ); HALO 0,2 ( $38,22 \pm 4,044$ ); OEHM 25 ( $200,6 \pm 7,616$ ); OEHM 100 ( $120,7 \pm 5,022$ ); OEHM 200 ( $115,6 \pm 5,276$ ); CIN 50 ( $109,7 \pm 5,233$ ); HALO 0,2\* ( $31,22 \pm 3,057$ ); OEHM 25\* ( $345,2 \pm 7,354$ ); OEHM 100\* ( $195,4 \pm 6,594$ ); OEHM 200\* ( $194,8 \pm 5,542$ ) e CIN 50\* ( $170,3 \pm 17,95$ );

Neste contexto, os animais que foram tratados com cetamina 20 mg/Kg (CETA 20) via i.p. apresentaram um aumento da atividade locomotora em 85,51%, quando comparados com os animais do grupo S. O HALO 0,2 causou diminuição do parâmetro em relação aos grupos S e CETA 20 em, 79,18% e 88,78%, respectivamente. Os grupos tratados com HALO 0,2\*, OEHM 100\*, OEHM 200\* e CIN 50\* provocaram diminuição da hipercinesia induzida pela cetamina 20 mg/kg, i.p., quando comparadas ao grupo tratado apenas com a mesma em 90,83%, 42,63%, 42,80% e 50%, respectivamente.

## Hipercinesia Induzida por Cetamina



**Figura 5.10.1.:** Efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, via i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50mg/Kg, via i.p.) sobre a hiperlocomoção induzida por cetamina em camundongos. As colunas representam média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados através da ANOVA, seguido de Student-Newman-Keuls (teste *post hoc*); Valores significativos: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l, m vs S; CETA 20; HALO 0,2; OEHM 25; OEHM 100; OEHM 200; CIN 50; HALO 0,2\*; OEHM 25\*; OEHM 200\*; OEHM 200\* e CIN 50\*, respectivamente, quando  $p < 0,05$ . Onde, (a)S = Solução salina 0,9%, via i.p., (b)CETA 20 = Cetamina 20 mg/Kg, via i.p.; (c)HALO 0,2 = haloperidol 0,2mg/Kg, via i.p., (d)OEHM 25 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p., (e)OHEM 100 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p., (f)OHEM 200 = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p., (g)CIN 50 = 1,8-cineol 50 mg/Kg, via i.p., (h)HALO 0,2\* = haloperidol 0,2mg/Kg, via i.p. + Cetamina 20 mg/Kg, via i.p.; (i)OEHM 25\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 25 mg/Kg, via i.p. + Cetamina 20 mg/Kg, via i.p., (j)OEHM 100\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 100 mg/Kg, via i.p. + Cetamina 20 mg/Kg, via i.p., (l)OEHM 200\* = Óleo essencial de *Hyptis martiusii* 200 mg/Kg, via i.p. + Cetamina 20 mg/Kg, via i.p e (m)CIN 50\* = 1,8-cineol 50 mg/Kg, via i.p. + Cetamina 20 mg/Kg, via i.p..

## 6 DISCUSSÃO

A psicofarmacologia nasceu na década de 50 por conta da necessidade de estudar drogas que tinham efeitos comportamentais específicos que pudessem tratar com sucesso certos transtornos psiquiátricos. Nos dias atuais, as áreas com intensa pesquisa comportamental são as dos transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, ansiedade, depressão, entre outros) e das doenças neurodegenerativas (Parkinson, doença de Alzheimer). A característica em comum a estas patologias é a disfunção comportamental que modifica atividades normais do indivíduo na sua vida diária (LAPA *et al.*, 2008).

Desde a declaração de Alma – Ata, em 1978, a OMS tem se posicionado a favor da utilização de plantas medicinais no contexto sanitário, sabendo que 80% da população mundial faz uso dessas plantas ou preparações destas no que se refere à atenção primária de saúde. Neste ínterim, destaca-se a participação dos países em desenvolvimento, já que eles são detentores de 67% das espécies vegetais do mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1979; LIMA *et al.*, 2010).

Os fármacos que alteram as funções mentais e em especial as plantas exercem grande fascínio, muitas vezes arraigadas a crenças, misticismo e ritos religiosos. Grande número de plantas que conseguem alterar o estado de consciência, são utilizadas para o tratamento de desordens crônicas psiquiátricas (CARLINI, 2003).

Dentre a grande variedade de produtos de origem vegetal, os óleos essenciais de espécies aromáticas, assim como os seus constituintes químicos têm sido largamente estudados e um considerável número de efeitos vem sendo elucidados em nível de SNC (HEUBERGER *et al.*, 2008; BLANCO *et al.*, 2009). Muitos óleos essenciais possuem várias propriedades farmacológicas, como ansiolítica (FATURI *et al.*, 2010), analgésica (RADULOVIĆ *et al.*, 2011; KHALID *et al.*, 2011) e anticonvulsivante (TOSUN *et al.*, 2008; BLANCO *et al.*, 2009). Em seu estudo, Brochet (1999) justifica a grande variedade de efeitos farmacológicos devido à marcante diversidade estrutural de seus constituintes.

No tocante a análise química do óleo da espécie *Hyptis martiusii* Benth, foram identificados 20 compostos químicos, todos eles da classe dos terpenos. Dentre esses compostos há a presença dos terpenos:  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno, limoneno, dentre outros citados na Tabela 5.1.1. Como composto majoritário foi encontrado o terpeno, o 1,8-cineol.

Já foi mostrado que muitos representantes da família Lamiaceae apresentam semelhança quando à composição química de seus óleos essenciais. Menichini e colaboradores (2009) identificaram uma grande riqueza de terpenos em quatro espécies de *Teucrium* (Lamiaceae), destacando-se o  $\alpha$ -cadineno, óxido de cariofileno,  $\alpha$ -pineno. *Satureja hortensis*, uma outra Lamiaceae, apresentou em seu óleo essencial os compostos  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno (HAJHASHEMI *et al.*, 2012).

Dentre os estudos já realizados com algumas espécies do gênero *Hyptis*, percebeu-se em sua constituição alguns destes componentes químicos e também muitos outros, atribuindo diversos efeitos farmacológicos. É o caso da presença da cânfora, 1,8-cineol,  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -cariofileno em *Hyptis crenata* Pohl, com atividade antiulcerogênica (DINIZ *et al.*, 2013); do eucaliptol,  $\beta$ -pineno, (+)-careno, trans- $\beta$ -cariofileno, germancreno em *Hyptis suaveolen* (L.), com atividade antifúngica (MOREIRA *et al.*, 2010); do  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno, cineol em *Hyptis spicigera* Lam (TAKAYAMA *et al.*, 2011). Em uma catalogação realizada foi evidenciado que o  $\beta$ -pineno geralmente vêm acompanhado do  $\alpha$ - pineno (SETZER *et al.*, 1999).

Quimicamente, os terpenos são caracterizados por apresentarem em suas cadeias um número de dez carbonos podendo ser classificados com relação à forma de sua cadeia em acíclicos, cíclicos e monocíclicos (BREITMAIER, 1999).

Muitos monoterpenos comumente presentes em óleos essenciais destacam-se na literatura, como linalol (ELISABETSKY *et al.*, 1995; BATISTA *et al.*, 2010; COELHO *et al.*, 2011) e limoneno (VALE *et al.*, 2002; SHELTON *et al.*, 2004) que tem ação anticonvulsivante. Bastos (2009) relata os efeitos do 1,8-cineol na broncodilatação e ação anti-inflamatória. Há evidências que mostram que compostos que são derivados de monoterpenos também possuem propriedades farmacológicas no SNC, tais como antinociceptiva (OLIVEIRA *et al.*, 2008) e também anticonvulsivante (SOUSA *et al.*, 2007).

Neste vasto mundo de descobertas científicas há vários critérios que normalmente são seguidos a fim de elucidar os efeitos farmacológicos de um material ou composto químico. Sendo assim, muitos compostos tiveram suas atividades comprovadas através de testes laboratoriais, experimentos estes que tiveram como resultados efeito sedativo, tranquilizante e anticonvulsivante (PASSOS *et al.*, 2009).

Neste contexto, inicialmente, foi realizado uma triagem farmacológica na busca de possíveis alterações comportamentais, decorrentes do tratamento com o OEHM. O teste Hipocrático é um procedimento relevante, que avalia os efeitos gerais de uma substância em nível de SNC e/ou Autônomo de forma qualitativa (ALMEIDA *et al.*, 1999; ALMEIDA; OLIVEIRA, 2006). No presente trabalho, verificaram-se os possíveis efeitos tóxicos e de letalidade do OEHM em consequência do aumento progressivo de doses, em grupos distintos de camundongos.

Os resultados encontrados do *screening* hipocrático sugerem uma atividade depressora sobre o SNC atribuída ao OEHM, tendo em vista a diminuição da motilidade e sedação observadas nas doses superiores a 100 mg/Kg, i.p. Assim como a partir da dose de 2000 mg/Kg onde se observou a diminuição da frequência cardíaca e morte de alguns animais. Em estudo anterior, Lima (2009) cita a realização de uma triagem farmacológica, onde relatou a presença de atividade depressora do SNC atribuída ao limoneno. Depois de analisados os efeitos das doses no teste hipocrático (MALONE; RIBOCHAUD, 1983) foi encontrado como valor de dose 2000 mg/Kg de DL<sub>50</sub> que serviu de base para a indicação das outras doses. Partindo deste resultado, para a escolha das doses utilizadas neste trabalho, decidiu-se testar as doses inferiores 10% da DL<sub>50</sub>, isto é, 25, 50, 100, 200 mg/Kg.

A avaliação da toxicidade foi feita tomando como base o fato de que os óleos essenciais podem possuir toxicidade tanto aguda quanto crônica, com possível interação com outros óleos e/ou fármacos. Essa toxicidade dependerá em sua maioria da dose que for utilizada (DE LA CRUZ, 2002), ou seja, um produto vegetal pode apresentar riscos de seus efeitos.

Após o teste hipocrático, foram utilizados testes clássicos padronizados pela farmacologia experimental que avaliaram o perfil psicofarmacológico do OEHM. Foram realizados os testes do campo aberto, labirinto em cruz elevado, teste de atividade motora, tempo do sono barbitúrico, tempo de sono etéreo, convulsões induzidas por pentilenotetrazol, catalepsia induzida por haloperidol e hipercinesia induzida por cetamina.

Primeiramente os efeitos do OEHM e do CIN 50 foram analisados no teste do CA. Este teste permitiu avaliar a atividade locomotora/exploratória dos animais (NOVAS *et al.*, 1988), a qual é diminuída na presença de compostos depressores (benzodiazepínicos e neurolépticos), ou aumentada com a administração de drogas estimulantes (anfetaminas, cocaína) (PRUT; BELZUNG, 2003).

No teste do CA, a droga padrão foi o diazepam, o qual foi capaz de diminuir os três parâmetros de análise (NC, NG, NR) quando comparado ao controle. Segundo Sousa e

colaboradores (2007), o diazepam possui uma significativa atividade sedativa. Prut e Belzung (2003) afirmam que o aumento da atividade locomotora indica efeito estimulante, enquanto a diminuição de NR e NC está relacionada com efeito sedativo. As quatro doses de OEHM utilizadas (25, 50, 100, 200 mg/Kg, i.p.) além de seu composto majoritário CIN 50, mostraram diminuição de NC e NR, corroborando com os dados encontrados no *screening* Hipocrático, onde aventava um possível efeito sedativo. A diminuição do NC pode estar relacionada com a redução da neurotransmissão dopaminérgica. Foi visto que animais *knockout* para receptores D2 exibiram diminuição da locomoção (ZOU, 2008).

O NR é tido como um comportamento exploratório gerado pela novidade de um ambiente (CRUSIO, 2001; VAN ABELEN, 1975). Swanson e colaboradores (1997) afirmam que a atividade de *rearing* também está relacionada com o aumento da atividade dopaminérgica, ou seja, quanto maior a atividade dopaminérgica, maior a realização de *rearing* por parte do animal.

De maneira semelhante ao NG, também foi evidenciada diminuição do NR nas quatro doses do OEHM assim como para CIN 50, quando comparados ao controle. Drago e colaboradores (1999) dizem que muitos neurotransmissores podem modular o ato da realização do *grooming* pelo animal, mas a dopamina está enfaticamente envolvida no processo. Eles relatam também que a redução do *grooming* ocorre em animais deficientes de receptor de dopamina D1. Serafim e Felício (2001) colaboram com relato anterior de Drago *et al.*, (1999) quando afirmam que a neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado e no núcleo accumbens parece representar um papel importante no comportamento de *grooming*. O efeito do OEHM em reduzir os três parâmetros analisados, provavelmente está relacionado a ação do constituinte majoritário, o 1,8-cineol. Corroborando com estes achados, Araújo *et al.* (2009) mostraram que o óleo essencial da *Alpinia zerumbet* (no qual apresentou 1,8-cineol em sua constituição), nas doses de 50 a 100 mg/kg, foi capaz de modificar os comportamentos de ratos no campo aberto, quando administrado por via intraperitoneal cinco minutos antes dos testes.

A utilização do campo aberto para testar o possível efeito ansiolítico de um composto, tem sido sugerido levando em conta que o aumento da ambulação do animal na periferia e sua maior permanência na região central do aparelho seriam indícios de uma diminuição da ansiedade. Esta proposição, entretanto, foi criticada por alguns autores pelo fato dos parâmetros avaliados poderem ser influenciados por inúmeros fatores como a exploração e a atividade locomotora (FILE, 1993).

A perda da coordenação motora é uma característica presente em várias desordens neurológicas e um dos efeitos farmacológicos mais facilmente observados em casos de intoxicação (MASSAQUOI; HALLETT, 1998). Os benzodiazepínicos são os fármacos mais prescritos para ansiedade, porém alteram a coordenação motora, afetando a execução de atividades que requerem reflexos e controle motor. Esta classe de fármacos inibe os reflexos polissinápticos e transmissão internuncial, causando em altas doses depressão da transmissão na junção neuromuscular esquelética (KATZUNG *et al.*, 2008).

Dando continuidade aos testes, foi realizada a avaliação do OEHM e CIN 50 sobre coordenação motora dos animais, por meio do aparelho *Rota Rod* (HAMM *et al.*, 1994; PEDERSEN *et al.*, 2009; GOMES *et al.*, 2010). Diante dos resultados, o OEHM e o CIN 50 mostraram ausência de efeito miorrelaxante, não alterando a coordenação motora dos animais durante os testes. Os resultados no *Rota Rod* são importantes, pois revelam que o OEHM e CIN 50 são desprovidos de efeitos prejudiciais ao desempenho motor, e esta característica é válida quando se deseja que o tratamento farmacológico não cause comprometimento da coordenação motora. Da mesma forma que o OEHM e seu composto majoritário, 1,8-cineol, o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae), quando aplicado em ratos não apresentou atividade miorrelaxante no modelo de avaliação de coordenação motora em aparelho *Rota Rod* (FREIRE *et al.*, 2006).

Subsequentemente, foi utilizado o teste de Labirinto em Cruz Elevado para avaliação da atividade ansiolítica. Ele é um modelo animal muito utilizado e validado do ponto de vista bioquímico, farmacológico e comportamental, cujo objetivo é verificar os possíveis efeitos ansiolíticos ou ansiogênicos das substâncias. Foi desenvolvido por Handley e Mithani (1984), posteriormente modificado (PELLOW *et al.*, 1985) e adaptado para camundongos (LISTER, 1987).

Baseado na atividade exploratória espontânea e na natural aversão dos animais a ambientes abertos, os parâmetros número de entradas e tempo de permanência nos braços são utilizados como indicadores (LISTER, 1987; PELLOW *et al.*, 1985; MARTINEZ *et al.*, 2005). Quando colocados no labirinto em cruz elevado, os animais demonstram sinais de medo tais como: congelamento, defecação, micção e aumento do nível plasmático do hormônio do estresse, cortisona (ALMEIDA, 2006).

A análise de comportamento relacionado à ansiedade em modelos animais é fundamentada no fato de que a ansiedade em animais é comparável à ansiedade em humanos. Nos testes em modelos animais a ansiedade é avaliada através de sinais comportamentais, tais

como a atividade exploratória e locomotora (LEITE; SIQUEIRA, 2006), que se manifestam quando camundongos são introduzidos em uma área desconhecida. Estas reações se baseiam em situações conflitantes, por exemplo, colocar o animal num ambiente estressante ou diante de um predador, ocasionando assim algumas respostas comportamentais, seguidas de alterações fisiológicas autonômicas (HASCÖET; BOURIN, 1998; LEITE; SIQUEIRA, 2006).

Alguns trabalhos afirmam que o efeito ansiolítico dos fármacos benzodiazepínicos é evidenciado através do aumento do número de entradas e do tempo de permanência nos braços abertos do LCE (TREIT *et al.*, 1993; GANNON *et al.*, 2011). Os grupos de camundongos tratados com OEHM e com o composto 1,8-cineol não apresentaram resultados significativos com relação ao número de entradas nos braços abertos, assim como no tempo de permanência dos mesmos. Houve resultado significativo, apenas, na diminuição do NEBF. Segundo Pellow e colaboradores (1985), drogas antipsicóticas como o haloperidol, apresentam efeito sedativo, porém são destituídas de efeito no LCE.

Baseando-se em um preditivo efeito sedativo evidenciado no teste hipocrático e no CA, o trabalho foi direcionado para os efeitos psicofarmacológicos, mais precisamente o efeito sedativo. Para tanto, foi utilizado o teste de pontecialização de tempo de sono barbitúrico (ADZU *et al.*, 2002; FANG *et al.*, 2010). Neste estudo foi utilizado o pentobarbital sódico.

Sabe-se que durante o sono, a ativação GABAérgica dos neurônios do núcleo pré-óptico ventro-lateral (VLPO) inibe a ativação dos núcleos envolvidos na excitação, como o túbero-mamilar histaminérgico (TMN) ou neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe (NDR) (SAPER *et al.*, 2001).

A classe de fármacos dos barbitúricos atua potencializando a ação do GABA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, atuando em seu sítio de ação no receptor GABA<sub>A</sub>. Sabe-se que os ansiolíticos, hipnóticos e drogas antiepiléticas administradas concomitantemente têm demonstrado o prolongamento do tempo de sono induzido pelo pentobarbital (HA *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2007).

Estudos já mostraram que os diferentes efeitos comportamentais apresentados pelos benzodiazepínicos, por exemplo, são dependentes da composição da subunidade  $\alpha$  no receptor GABA<sub>A</sub> (RUDOLPH *et al.*, 1999), em que a subunidade  $\alpha 1$  intermedeia efeitos sedativos (MCKERNAN *et al.*, 2000). Por outro lado, a subunidade  $\alpha 2$  estaria relacionada aos efeitos ansiolíticos (LOW *et al.*, 2000).

As drogas com característica sedativa reduzem a latência para o início do sono e aumentam significativamente o tempo de sono dos animais (ADZU *et al.*, 2002). O OEHM

apresentou um padrão de efeito semelhante aquele descrito anteriormente. Este efeito parece estar relacionado à presença do 1,8-cineol em sua constituição. Contribuindo com esses relatos, Freire e colaboradores (2006) demonstraram a existência de atividade sedativa decorrente da aplicação do óleo essencial de *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) em ratos, o qual foi encontrado como composto majoritário o 1,8-cineol.

O teste da potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital pode sofrer influência de drogas que alteram o funcionamento do sistema microsomal hepático. Assim, uma diminuição da duração do sono pode ser decorrente de uma interação do produto com o complexo P-450, relacionado com o metabolismo da droga no fígado, reduzindo a ação do pentobarbital (GOLUBKOVA *et al.*, 1998).

Continuando essa investigação, buscou-se avaliar uma possível interferência da dose de 25 mg/Kg do OEHM no metabolismo da droga indutora do sono a nível hepático, foi então realizado o teste de tempo de sono etéreo. Lapa (2008) sugere a utilização do teste de sono induzido por éter para avaliar esta hipótese. Os resultados obtidos mostram que a dose de 25 do OEHM continuou sem efeito significativo uma vez que não aumentou a duração do sono induzido por éter, sugerindo assim, que o OEHM não influenciou na metabolização hepática do pentobarbital no teste anterior.

Posteriormente, foi realizado um teste que pudesse avaliar o perfil anticonvulsivante do OEHM e do CIN 50 para tal finalidade foi utilizado o PTZ, uma droga pró-convulsivante (MEHLA *et al.*, 2010; NOZADZE *et al.*, 2011). O PTZ é um forte estimulante do SNC, agindo na inibição dos canais de cloreto associados a receptores GABA<sub>A</sub> (LOSCHER; SCHMIDT, 1988). O GABA<sub>A</sub> é um canal regulado por ligante e possui uma grande permeabilidade para o cloro. Há ainda outro tipo de receptor, o GABA<sub>B</sub>, que é acoplado a proteína G, que regula a atividade dos canais de íon potássio (K<sup>+</sup>) (KORPI *et al.*, 2002; KRALIC *et al.*, 2002).

Neste teste, o OEHM apresentou um significativo efeito neuroprotetor na dose de 200 mg/kg assim como o CIN 50, ao prolongar o tempo de morte dos animais (a latência de morte). Sendo assim, o efeito anticonvulsivante/neuroprotetor associado ao OEHM pode ser decorrente da presença de seu composto majoritário. As propriedades convulsivas de muitos óleos voláteis são conhecidas desde a segunda metade do século XIX. Os óleos voláteis pró-convulsivantes contêm um ou vários monoterpenos oxigenados, a maioria são cetonas bicíclicas, todas muito similares na estrutura química e biossíntese. Entre os monoterpenos cuja toxicidade pode se manifestar através de crises convulsivas estão a fenchona, a pinocanfona, a pulegona, a cânfora, a tujona, o sabinilacetato (BURKHARD *et al.*, 1999).

Sabe-se que a esquizofrenia é uma síndrome altamente incapacitante (CERQUEIRA, 1984). Revisões sistemáticas já evidenciaram que apesar da incidência da esquizofrenia ser relativamente baixa (15,2 em cada 100.000 pessoas), a sua prevalência é relativamente alta (7,2 em cada 1.000 pessoas), por ser um transtorno que, tipicamente, começa cedo na adolescência e se torna crônico (MCGRATH *et al.*, 2004).

O diagnóstico de esquizofrenia é de difícil realização, pois se baseia em características clínicas e leva em conta muitos aspectos como sintomatologia, curso e exclusão de outros diagnósticos médicos.

Os principais sinais clínicos da esquizofrenia podem ser divididos em três categorias: sintomas positivos, negativos e de desorganização. Os sintomas positivos são os sinais clínicos que os pacientes têm a mais quando correlacionado com um indivíduo saudável. Delírios e alucinações, basicamente. Os delírios são alterações do pensamento, idéias infundadas, fora da realidade e culturalmente não aceitas sendo que o paciente tem convicção na sua existência. Os delírios mais frequentes em esquizofrenia são de cunho persecutório, mas podem se manifestar como delírios de grandeza. As alucinações apresentam-se como percepções sensoriais que envolvem um ou mais órgãos dos sentidos. As alucinações mais caracteristicamente apresentadas por estes indivíduos são as auditivas podendo ser vozes (somente uma ou várias) fazendo comentários sobre estes pacientes. No tocante aos sintomas negativos, são características que não estão presentes nos esquizofrênicos e incorporam os sintomas como embotamento afetivo (dificuldade de expressar emoções e sentimentos), avolição (falta de vontade e iniciativa), alogia (discurso sem lógica), anedonia (falta de prazer), além da notória apatia e isolamento social. Por último, tem-se o quadro de desorganização que incluem comportamento estranho, pensamento desorganizado, afeto inapropriado, déficits cognitivos e alteração da memória de trabalho e prejuízo na atenção (BUCHANAN; CARPENTER, 2005).

Até o momento ainda não se tem confirmação da etiologia desta doença. Acredita-se que ela seja multifatorial, desencadeada por fatores genéticos associados a outros ambientais (GARCIA *et al.*, 2004; BORELLA, 2013). Entretanto, Buchanan e Carpenter (2005), atribuem que uma das hipóteses que postulam esta patologia seria uma alteração na função de um ou mais sistemas dopaminérgicos. Há alguns achados que dizem que a esquizofrenia está associada à baixa de ação dopaminérgica pré-frontal, entretanto são indiretos. Alguns levantamentos clínicos sugerem relação entre baixos níveis de ácido homovanílico (metabólito da dopamina) em líquor – uma mensuração sugere uma baixa de atividade da dopamina pré-frontal – e desempenho ruim em tarefas envolvendo memória na esquizofrenia. A utilização de drogas

agonistas de dopamina podem melhorar o padrão de ativação pré-frontal, dado este que foi avaliado durante Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) enquanto foi realizada uma tarefa. Os trabalhos que utilizam imagem avaliam a disponibilidade dos receptores D<sub>1</sub>, mas ainda os dados encontrados são inconclusivos. No entanto, estudos de PET de *binding* de D<sub>1</sub> em córtex pré-frontal, foram consistentes com diminuição de D<sub>1</sub> e uma redução mantida da função dopaminérgica nesta área (SEDVALL; FARDE, 1995; REMY; SAMSON, 2003; FREDMAN, 2003; DOMINO *et al.*, 2004). Associado a isto, tem-se que um déficit da atividade dopaminérgica D<sub>1</sub> na região pré-frontal em que está associada a alterações dos pacientes acometidos com esquizofrenia (REMY; SAMSON, 2003).

O sistema dopaminérgico é composto por cinco receptores, os quais se apresentam acoplados a proteína G em sua estrutura. Os receptores D<sub>1</sub>-símile (D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub>) e D<sub>2</sub>-símile (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) possuem distribuição distintas no cérebro, sendo que o D<sub>1</sub> se localiza em maior parte no Estriado (núcleo caudado, putâmen, núcleo de accumbens) e Neocortex; D<sub>5</sub> concentra-se principalmente no Hipocampo. Os receptores D<sub>2</sub> encontram-se distribuídos no Estriado, Hipófise, Hipotálamo, Córtex Frontal (GOLAN, 2009). As principais projeções dopaminérgicas são divididas em nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical. Na via nigroestriatal se encontra as projeções da substância *nigra* para o estriado dorsal e está relacionada com iniciação de movimentos, coordenação sensorial e motora, habituação e integração cognitiva. Na segunda, a via mesolímbica, projeta-se a área tegmental-ventral (ATV) para estruturas límbicas como estriado e amígdala. Por último, não menos importante, tem-se a via mesocortical que se projeta ATV para regiões corticais, especialmente orbitofrontal, pré-frontal medial e cingulada, mas também córtex pré-frontal dorso-lateral, temporal e parietal. Os sistemas mesolímbicos e mesocortical estão envolvidos na motivação, agressividade e atenção (KAPUR, 2004). O aumento da atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico está associado a sintomas positivos da esquizofrenia. E uma diminuição da liberação de dopamina no córtex frontal, causada por uma hipofunção glutamatérgica, leva a formação de sintomas negativos (KAHN; DAVIS, 1995).

Dessa forma, drogas com capacidade de bloquear os receptores pós-sinápticos dopaminérgicos reduzem os sintomas psicóticos dos pacientes com esquizofrenia (SEDVALL; FARDE, 1995; DOMINO *et al.*, 2004; FREDMAN *et al.*, 2003; ABI-DARGHAM; LAURELLE, 2005; BUCHNAN; CARPENTER *et al.*, 2005).

Já é de conhecimento da comunidade científica que os antipsicóticos representam uma decisão de grande relevância alicerçando o tratamento desta patologia (MEYER, 2007;

TANDON *et al.*, 2007). No tocante a estrutura química, os antipsicóticos são um grupo heterogêneo de drogas psicoativas usados na fase aguda do tratamento, na manutenção e prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia a longo prazo. Os antipsicóticos típicos (JOY *et al.*, 2006) bem como os atípicos mostraram-se superiores ao placebo no tratamento da esquizofrenia (LEUCHT *et al.*, 1999). Relatos de pesquisas sugerem que o potencial de resposta clínica está relacionado com a ocupação dos receptores D2 (FARDE *et al.*, 1992).

Pellow e colaboradores (1985) relataram que drogas sedativas, porém destituídas de efeito ansiolítico, apresentam um perfil de droga com ação neuroléptica, como o haloperidol. Dessa forma, o conjunto de resultados observados nos testes do CA e LCE sugere que o OEHP e seu composto majoritário são dotados de atividade neuroléptica, a qual parece envolver os receptores dopaminérgicos. Sendo assim, o trabalho foi direcionado para a investigação do perfil neuroléptico da droga teste. Segundo Carlini (1973), a potencialização da catalepsia induzida por haloperidol é um modelo farmacológico no qual se observa rigidez muscular decorrente da administração de uma droga neuroléptica como o haloperidol. Neste contexto, o OEHM e o CIN 50 foram capazes de potencializar a catatonía (rigidez muscular) nos camundongos tratados em associação com o haloperidol, na maior dose do OEHM quando comparadas ao grupo controle (Halo 0,1), sugerindo assim, que o óleo e o 1,8-cineol possam ser detentores de atividades semelhantes aos desempenhados pelos antipsicóticos. Corroborando com esta evidência, Almeida (2006) afirma que os animais submetidos ao tratamento com fármacos neurolépticos como o haloperidol apresentam intensa rigidez muscular. Colaborando com estes resultados, Araújo *et al.* (2009) mostraram que o óleo essencial de *Alpinia zerumbet* apresentou em sua composição o 1,8 cineol e este foi capaz de induzir o comportamento de catalepsia nos animais tratados com esse produto de maneira análoga a do haloperidol, antagonista de receptores dopaminérgicos, quando administrado por via intraperitoneal trinta minutos antes dos testes. Além disso, o óleo essencial foi capaz de reverter estereotípias induzidas por apomorfina, indicando um possível efeito antipsicótico.

Muitos aspectos podem influenciar na manifestação dos chamados “surto psicóticos”. Segundo especialistas, o desencadeamento das crises psicóticas fundamenta-se de acordo com uma mistura entre propensão genética e fatores externos tais como estresse e drogas ilícitas (AMÂNCIO, 2010).

Como já foi trabalhado, há a hipótese dopaminérgica envolvida na explicação do surgimento dos fenômenos ilusórios que são desencadeados na esquizofrenia (STEPHEN, 2006). Existem relatos que sugerem a participação de outras interações neuroquímicas no

surgimento da esquizofrenia, por exemplo, a perda significativa de interatividade colinérgica, gerando principalmente os distúrbios cognitivos; há evidências de alterações de mediadores que atuam a nível cerebral como a adenosina e serotonina, as quais podem agir modulando os mecanismos dopaminérgicos (FERRÉ, 2004).

Outra teoria que tenta explicar as prováveis alterações cerebrais que propiciam o aparecimento de desordens psicóticas remete a neurotransmissão glutamatérgica (STEPHEN, 2007). Este último sistema também parece ter papel importante na fisiopatologia da doença, sendo um dos principais neurotransmissores estudados na esquizofrenia. Dentre os achados científicos que levaram a pensar na participação do glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia pode ser enfatizado níveis diminuídos de glutamato no líquido de portadores de esquizofrenia, a fenciclidina (PCP da sigla em inglês) e a cetamina, duas drogas antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA, que provocam fortes sintomas que se assemelham aos observados na esquizofrenia (PARK; HOLZMAN, 1992; KRYSTAL *et al.*, 1994).

Dois teorias foram propostas para explicar a participação do glutamato na esquizofrenia: a teoria da hipofunção glutamatérgica (KIM *et al.*, 1980) e a teoria da hiperfunção glutamatérgica (DEAKIN *et al.*, 1989). A teoria da hipofunção glutamatérgica dispõe a respeito de uma deficiência do receptor glutamatérgico de áreas do córtex frontal, que causa um estímulo no sistema dopaminérgico (KIM *et al.*, 1980). A teoria da hiperfunção glutamatérgica trata acerca de uma hipofunção de receptores NMDA no córtex temporal, gerando uma tentativa de compensação do sistema glutamatérgico no córtex frontal, por meio de uma maior ativação de receptores AMPA, KAINATO e metabotrópicos; isto, somado a liberação provocada de outros neurotransmissores, como a dopamina, levariam aos quadros da esquizofrenia (DEAKIN *et al.*, 1989; DEAKIN; SIMPSON, 1997; SIMPSON *et al.*, 1998; DURSUN; DEAKIN, 2001).

O sistema glutamatérgico age como um regulador cortical da liberação de monoaminas, tanto por um estímulo positivo através de neurônios glutamatérgicos, quanto através de neurônios GABAérgicos usados como freio, utilizando parcialmente vias de feedback do estriado e do tálamo (CARLSSON *et al.*, 2001). O sistema glutamatérgico é formado por dois tipos de receptores, ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos são divididos em: NMDA, AMPA e KAINATO. Cada um destes receptores é diferente quanto a sua subunidade e sítio de ligação. O desequilíbrio deste sistema pode gerar tanto acréscimo quanto a diminuição de monoaminas em determinadas áreas do cérebro, ocasionando seu sintoma característico. Como exemplo, a diminuição de liberação de dopamina no córtex frontal,

causada por uma hipofunção glutamatérgica, leva a formação de sintomas negativos. É complexo a forma com que o sistema glutamatérgico regula as monoaminas e a sua própria; acredita-se que haja um sistema de inter-regulação entre os diferentes tipos de receptores glutamatérgicos e apesar do NMDA ser o mais focado, alterações em qualquer outro receptor pode se assemelhar a uma condição de funcionamento anormal do NMDA. Modificações nos receptores metabotrópicos, apesar de hipoteticamente parecer promissor, ainda possuem poucos estudos na área. Os receptores do tipo Kainato estão alterados em diversas áreas corticais na esquizofrenia (NISHIKAWA *et al.*, 1983), porém não foi descrita nenhuma alteração deste receptor em áreas subcorticais (MEADOR- WOODRUFF *et al.*, 2001; NOGA *et al.*, 1997). Vários achados indicam para um decréscimo da expressão do receptor tipo AMPA no lobo temporal médio, associando alterações da expressão gênica da subunidade do receptor, levando a crer que este tipo de receptor possa estar alterado em outras áreas do cérebro (MENUZ; NICOLL, 2008).

Sedimentando os achados relacionados ao perfil dos antipsicóticos das drogas aqui testadas, foi realizado outro modelo farmacológico, a hipercinesia induzida pela cetamina. A cetamina é uma droga que em quantidade apropriada, atua antagonizando competitivamente o receptor NMDA, ligando-se a um sítio no canal (TSAI; COYLE, 2002). A cetamina gera sintomas psicóticos em subdoses (SEEMAN *et al.*, 2005), delírios e outros distúrbios do pensamento e comprometimento cognitivos. Associados a isto, ainda pode causar sintomas negativos em pessoas normais e esquizofrênicos compensados (ARAÚJO, 2011).

Entre os modelos de farmacologia experimental, mais precisamente da esquizofrenia, o de diminuição da função do receptor NMDA é o que possibilita quadros psicóticos que mais se parecem com a esquizofrenia. Esses modelos induzidos por agentes que antagonizam o receptor NMDA, como a cetamina, provocam sintomas positivos em cobaias sadias. Somando-se a isto, estes agentes induzem vários outros sintomas que são típicos dessa doença, como os sintomas negativos, anteriormente descritos, transtorno do pensamento (desagregação do pensamento, circunstancialidade, etc.) e déficits neuropsicológicos similares aos observados na esquizofrenia (KRYSTAL, 1994; NEWCOMER, 1999).

Como pode ser visto nos resultados, a cetamina 20 mg/Kg, provoca o aumento do número de cruzamentos por parte do animal, entretanto o haloperidol, um antagonista dopaminérgico, causou a diminuição da atividade locomotora. Da mesma forma, Malveira e colaboradores (2004) ratificam a presença destes resultados para a avaliação do perfil neuroléptico de um composto.

O OEHM na dose de 200 mg/Kg e o CIN 50 foram capazes de diminuir a atividade locomotora induzida pela cetamina, apresentaram um padrão de efeito semelhante as drogas antipsicóticas uma vez que estes compostos antagonizaram a hipercinesia por cetamina. Estes efeitos podem ser decorrentes da interação do óleo essencial e de seu composto majoritário com os sistemas de neurotransmissão glutamatérgico e dopaminérgico. Delfs e Kelley (1990) corroboram com estes resultados uma vez que associam a dopamina com a atividade motora do animal. Outro relato que reforça o resultado do OEHM e seu composto majoritário é a atribuição de atividade antipsicótica (ARAÚJO, 2011) e a diminuição de sintomas da esquizofrenia (GALDINO, 2013) atribuída ao óleo essencial de *Alpinia zerumbet*, em que foi evidenciado como composto majoritário o 1,8-cineol (ARAÚJO, 2011; GALDINO, 2013).

## **7 CONCLUSÃO**

Baseado nos resultados obtidos a partir dos testes comportamentais observou-se que:

- O OEHM apresentou em sua constituição química o composto majoritário 1,8-cineol, o qual parece ser o principal responsável pelos efeitos farmacológicos observados no presente estudo;
- No *screening* hipocrático o OEHM apresentou efeito depressor sobre o SNC e, além disso, apresentou uma DL<sub>50</sub> de 2000 mg/kg, via i.p.;
- O efeito depressor do OEHM foi confirmado no teste do campo aberto, no qual o óleo e seu composto majoritário reduziram NC, o NG e o NR, indicando um possível efeito sedativo. Apesar disto, não foi observado efeito ansiolítico no LCE ou miorelaxante no RR;
- O OEHM e 1,8-cineol apresentaram efeito hipnótico-sedativo nos testes de potencialização do sono com pentobarbital e éter etílico;
- O OEHM e o CIN 50 apresentaram atividade anticonvulsivante/neuroprotetora em animais tratados com pentilenotetrazol;
- O OEHM e o CIN 50 apresentaram um padrão de efeito semelhante às drogas antipsicóticas, uma vez que estes compostos potencializaram a catalepsia induzida por haloperidol e antagonizaram a hipercinesia induzida por cetamina. Estes efeitos podem ser decorrentes da interação do óleo essencial e de seu composto majoritário com os sistemas de neurotransmissão glutamatérgico e dopaminérgico.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

Tomados em conjunto os resultados observados no presente estudo mostraram que o óleo essencial de *H. martiusii* é dotado de importante efeito depressor central, o qual parece ser decorrente do 1,8 cineol, composto majoritário do OEHM. Tal efeito é caracterizado principalmente por intensa sedação e ausência de efeito ansiolítico e miorelaxante. Esse perfil farmacológico é compatível com aquele observado com drogas antipsicóticas. Desta forma, o OEHM apresentou algumas características comuns aos antipsicóticos tais como a catalepsia (importante efeito colateral dos antipsicóticos típicos) e redução da hipercinesia. Estes efeitos podem ser decorrentes da interação do composto 1,8-cineol com os sistemas de neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica, respectivamente. No entanto, mais estudos são necessários para melhor caracterizar o efeito neuroléptico OEHM e seu composto majoritário, tais como:

- Teste dos movimentos estereotipados induzidos por apomorfina;
- Teste da inibição por pré-pulso;
- Teste da interação social;
- *Binding* dopaminérgico (D1 e D2) e glutamatérgico, em córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado;
- Dosagem da concentração de dopamina e (seus metabólitos DOPAC e HVA) e glutamato, em córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado.

ABI-DARGHAM, A.; LAURELLE, M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. **European Psychiatry**, v. 20, p. 15-27, 2005.

ADAMS, R.P. Identification of essential oils components by gas chromatography / quadruple mass spectrometry. **Allured Publishing Corporation: Carol Stream, IL**, 1991.

ADZU, B.; AMOS, S.; DZARMA, S.; WAMBEBE, C.; GAMANIEL, K. Effect of *Zizyphus spina-christi* Willd aqueous extract of the central nervous system in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 13-16, 2002.

AHMED, B.I.; YUSUF, S.R.; SULE, H. Effects of application rates of some plant materials on the control of red flour beetle, *Tribolium castaneum* Herbst (Coleoptera: Tenebrionidae) on stored millet (*Pennisetum glaucum* (L.) R. Br.). **Journal of Biopesticides**, v. 3, p.610-616, 2010.

ALMEIDA, C.D.F.C.D.; ALBUQUERQUE, U.P.D. Check-list of the family Lamiaceae in Pernambuco, Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 45, n.3, p. 343-353, 2002.

ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 335p.

ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M.; DINIZ, R.T.; JÚNIOR, L.J.Q.; POLARI, R.M.P.; FILHO, J.M.B.; AGRA, M.F.; DUARTE, J.C.; FERREIRA, C.D.; ANTONIOLLI, A.R.; ARAÚJO, C.C. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.80, p.72-72, 1999.

ALMEIDA, R.N.; OLIVEIRA, T.M.L. Triagem farmacológica comportamental. In: ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.131-137.

ALMTORP, G.T.; HAZELL, A.C.; TORSSELL, K.B.G. A lignan and pyrone and other constituents from *Hyptis capitata*. **Phytochemistry**, v.30, n.8, p. 2753-2756, 1991.

AMÂNCIO, E. Mente desintegrada. **Revista Mente e cérebro**. v.4, p.7-11, 2010.

ANDRADE, A.M.; OLIVEIRA, J.P.R.; SANTOS, A.L.L.M.; FRANCO, C.R.P.; ANTONIOLLI, A.R.; ESTEVAM, C.S.; THOMAZZI, S.M. Preliminary study on the anti-inflammatory and antioxidant activities of the leave extract of *Hyptis fruticosa* Salzm. ex Benth., *Lamiaceae*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy** v. 20, n.6, p. 962 - 968, 2010.

ARAÚJO, E.C.; LIMA, M.A.S.; MONTENEGRO, R.C.; NOGUEIRA, M.; COSTA-LOTUFO, L.V.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; SILVEIRA, E.R. Cytotoxic abietane diterpenes from *H. martiusii* Benth. **Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of Biosciences**, v. 61, n.3-4, p. 177-183, 2006.

ARAÚJO, E.C.C.; SILVEIRA, E.R.; LIMA, M.A.S.; ANDRADE NETO, M.; ANDRADE, I.L.; LIMA, M.A.A. Insecticidal activity and chemical composition of volatile oils from *Hyptis martiusii* Benth. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n.13, p. 3760-3762, 2003.

ARAÚJO, F.Y.R. **Avaliação dos possíveis efeitos antipsicóticos da *Alpinia zerumbet* em camundongos**. 2011. 115 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

ARAÚJO, F.Y.; SILVA M.I; MOURA B.A; DE OLIVEIRA, G.V; LEAL L.K; VASCONCELOS, S.M; VIANA G.S; DE MORAES, M.O; DE SOUSA F.C; MACÊDO D.S. Central nervous system effects of the essential oil of the leaves of *Alpinia zerumbet* in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v.61, n. 11, p.1521-1527, 2009.

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behavior**, v.21, n.2, p. 205-235, 1973.

ARRIGONI-BLANK, M.F.; ANTONIOLLI, A.R.; CAETANO, L.C.; CAMPOS, D.A.; BLANK, A.F.; ALVES, P.B. Antinociceptive activity of the volatile oils of *Hyptis pectinata* L. Poit. (Lamiaceae) genotypes. **Phytomedicine**, v. 15, n.5, p. 334-339, 2008.

ARRIGONI-BLANK, M.F.; SILVA-MANN, R.; CAMPOS, D.A.; SILVA, P.A.; ANTONIOLLI, A.R.; CAETANO, L.C.; BLANK, S.A.F. Morphological, agronomical and pharmacological characterization of *Hyptis pectinata* (L.) Poit germplasm M.F. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n.4, p. 298-303, 2005.

ASLLANI, U.; TOSKA, V. Chemical composition of Albanian thyme oil (*Thymus vulgaris* L.). **Journal of Essential Oil Research**, v. 15, n.3, p. 165-167, 2003.

BARBOSA, P.P.P.; RAMOS, C.P. Studies on the antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis mutabilis* Briq. in rats. **Phytotherapy Research**, v. 6, n.2, p. 114-115, 1992.

BASTOS, V.P.D. **Ação broncodilatadora e anti-inflamatória do 1,8-cineol em modelo experimental de asma em cobaias**. 2009.163 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Fortaleza, 2009.

BATISTA, P.A.; WERNER, M.F.P.; OLIVEIRA, E.C.; BURGOS, L.; PEREIRA, P.; BRUM, L.F.S.; STORY, G.M.; SANTOS, A.R.S. The antinociceptive effect of (-)-linalool in models of chronic inflammatory and neuropathic hypersensitivity in mice. **The Journal of Pain**, v. 11, n.11, p. 1222-1229, 2010.

BAZZANO, F.C.O. Aspectos éticos da pesquisa científica. In: SILVA, J.V.; MENDONÇA, A.; ANDRADE, C.; FLORENZANO, F.; BAZZANO, F.C.O.; TEIXEIRA, M.; FILHO, M.; SOUZA, V.; JULIANO, Y. **Bioética - meio ambiente, saúde e pesquisa**. 1ª edição. São Paulo: Iátria, 2006. p. 149-180

BECKER, A. et al. Ketamine-induced changes in rat behavior: a possible animal model of schizophrenia. **Prog Neuro-Psychoph**, v. 27, p. 687– 700, 2003.

BLANCO, M.M.; COSTA, C.A.R.A.; FREIRE, A.O.; SANTOS JR, J.G.; COSTA, M. Neurobehavioral effect of essential of *Cymbopogon citratus* in mice. **Phytomedicine**, v. 16, n.2-3, p.265-270, 2009.

BORDIGNON, S.A.L. **O Gênero *Hyptis* Jacq. (Labiatae) no Rio Grande do Sul**. 1990. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.

BORELLA, V.C.M. **Modelo neurodesenvolvido de esquizofrenia induzida pela administração de cetamina em ratos: avaliação da influência do sexo e efeito antipsicóticos**. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2013.

BOZIN, B.; MIMICA-DUKIC, N.; SIMIN, N.; ANACROV, G. Characterization of the volatile composition of essential oils of some Lamiaceae spices and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n.5, p.1822-1828, 2006.

BRASIL, **Lei Federal N° 11.794 de 2008** sobre os Princípios Éticos da Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA.

BRASIL, **Lei Federal N° 9605 do ano 1998**.

BREITMAIER, E. **Terpene: Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone**. Stuttgart: Teubner, 1999. 227p.

BRITO, A.R. How to study the pharmacology of medicinal plants underdeveloped countries. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 54, n. 2-3, p. 131-138, 1996.

BROCHET, D.; CHERMAT, R.; DEFEUDIS, F.V.; DRIEU, K. Effects of single intraperitoneal injections of an extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and its terpene trilactone constituents on barbital-induced narcosis in the mouse. **General Pharmacology**, v. 33, n.3, p. 249-256, 1999.

BUCHANAN, R.W.; CARPENTER, W.T. Concept of schizophrenia. In: SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. (Eds.). **Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry**. 8<sup>a</sup> edição. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 1329-1345.

BUENO, A.X.; MOREIRA, A.T.S; SILVA, F.T.; ESTEVAM, C.S.; MARCHIORO, M. Effects of the aqueous extract from *Hyptis pectinata* leaves on rodent central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n.3, p. 317-323, 2006.

BUM, N.E.; TAIWE, G.S.; NKAINSA, L.A.; MOTO, F.C.; SEKE ETET, P.F.; HIANA, I.R.; BAILABAR, T.; ROUYATOU; SEYNI, P.; RAKOTONIRINA, A.; RAKOTONIRINA, S.V. Validation of anticonvulsant and sedative activity of six medicinal plants. **Epilepsy & Behavior**, v. 14, n.3, p. 454-458, 2009.

BURKHARD, P.R.; BURKHARDT, K.; HAENGGELI, C.A.; LANDIS, T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. **Journal of Neurology**, v. 246, n.8, p. 667-670, 1999.

BUSSMANNA, R.W.; MALCA-GARCÍA, G.; GLENN, A.; SHARON, D.; CHAIT, G.; DÍAZ, D.; POURMAND, K.; JONAT, B.; SOMOGY, S.; GUARDADO, G.; AGUIRRE, C.; CHAN, R.; MEYER, K.; KUHLMAN, A.; TOWNESMITH, A.; EFFIO-CARBAJAL, J.; FRÍAS-FERNANDEZ, F.; BENITO, M. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 132, n.1, p. 101-108, 2010.

CALDAS, G.F.R.; COSTA, I.M.A.; SILVA, J.B.R.; NÓBREGA, R.F.; RODRIGUES, F.F.G.; COSTA, J.G.M.; WANDERLEY, A.G. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth (Lamiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n.1, p. 886-892, 2011.

ÇALMAŞUR, O.; ASLAN, I.; ŞAHİN, F. Insecticidal and acaricidal effect of three Lamiaceae plant essential oils against *Tetranychus urticae* Kock and *Bemisia tabaci* Genn. **Industrial Crops and products an International Journal**, v.23, p. 140-146, 2006.

CAPECKA, E.; MARECZEK, A.; LEJA, M. Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some Lamiaceae species. **Food Chemistry**, v. 93, n.2, p. 223-226, 2005.

CARDOSO, T.A.O. **Considerações sobre a biossegurança em arquitetura de biotérios**. Centro Panamericano de Febre Aftosa, p. 3-17, 1998–2001.

CARLINI, E.A. **Farmacologia prática sem aparelhagem**. São Paulo: Sarvier, 1973. 198 p.

CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 75, n.3, p. 501-512, 2003.

CARLINI, E.A.; BURGOS, V. Screening farmacológico de ansiolíticos: metodologia laboratorial e comparação entre o diazepam e o clorobenzapam. **Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria**, v. 3, p. 25-31, 1979.

CARLINI, E.A.; CONTAR, J.D.P.; SILVA-FILHO, A.R.; SILVEIRA-FILHO, N.G.; FROCHTENGARTEN, M.L.; BUENO, O.F. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf.). I. Effects of teas prepared from the leaves on laboratory animals. **Journal Ethnopharmacology**, v. 17, n.1, p. 37-64, 1986.

CARLSSON, A.; WATERS, N.; HOLM-WATERS, S.; TEDROFF, J.; NILSSON, M.; CARLSSON M.L. Interactions Between Monoamines, Glutamate, and GABA in Schizophrenia: New Evidence. **Annual Review Pharmacology Toxicology**. v.41, p.237-60, 2001.

CAVALCANTI, B.C.; MOURA, D.J.; ROSA, R.M.; MORAES, M.O.; ARAUJO, E.C.C.; LIMA, M.A.S.; SILVEIRA, E.R.; SAFFI, J.; HENRIQUES, J.A.P.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L.V. Genotoxic effects of tanshinones from *Hyptis martiusii* in V79 cell line. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n.1, p. 388-392, 2008.

CERQUEIRA, L. **Psiquiatria social: Problemas brasileiros de saúde mental**. São Paulo: Atheneu, 1984.

CHEN, Q.; SHI, H.; HO, C.T. Effects of rosemary extracts and major constituents on lipid oxidation and soybean lipoxygenase activity. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 69, n.10, p. 999-1002, 1992.

CHUKWUJEKWUA, J.C.; SMITH, P.B; COOMBESC, P.H.; MULHOLLAND, D.A.; VAN STADEN, J. Antiplasmodial diterpenoid from the leaves of *Hyptis suaveolens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n.2, p. 295-297, 2005.

COELHO, V.R.; GIANESINI, J.; BOROWSKI, R.V.; MAZZARDO-MARTINS, L.; MARTINS, D.F.; PICADA, J.N.; SANTOS, A.R.S.; BRUM, L.F.S.; PEREIRA, P. (-)-Linalool, a naturally occurring monoterpene compound, impairs memory acquisition in the object recognition task, inhibitory avoidance test and habituation to a novel environment in rats. **Phytomedicine**, v.18, n.10, p.896-901, 2011.

CONTI, B.; BENELLI, G.; FLAMINI, G.; CIONI, P.L.; PROFETI, R.; CECCARINI, L.; MACCHIA, M.; CANALE, A. Larvicidal and repelente activity of *Hyptis suaveolens* (Lamiaceae) essential oil against the mosquito *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae). **Parasitology Research**, v. 110, n.5, p. 2013-2021, 2012.

COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G.; ANGÉLICO, E.C.; SILVA, M.R.; MOTA, M.L.; SANTOS, N.K.A.; CARDOSO, A.L.H.; LEMOS, T.L.G. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *H. martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p. 304-309, 2005.

COUTINHO, H.D.M.; COSTA, J.G.M.; LIMA, E.O.; FALCÃO-SILVA, V.S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P. *In vitro* interference of *Hyptis martiusii* Benth. & chlorpromazine against an aminoglycoside-resistant *Escherichia coli*. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 129, n.5, p. 566-568, 2009.

COUTINHO, H.D.M.; COSTA, J.G.M.; LIMA, E.O.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P. Additive effects of *Hyptis martiusii* Benth with aminoglycosides against *Escherichia coli*. **Indian Journal of Medical Research**, v.131, p 106-108, 2010.

COUTINHO, H.D.M.; COSTA, J.G.M.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P.; LIMA, E.O. *In vitro* anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18 (Supl), p. 670-675, 2008.

CROTEAU, R.; KUTCHAN, T.; LEWIS, N. Natural products (secondary metabolites). In: BUCHANAN, B; GRUISSEM, W; JONES, R; (Eds). **Biochemistry & Molecular Biology of Plants**. 1ª edição. American Society of Plant Physiologist. Maryland. 2000. p. 1250-1318.

CRUSIO, W.E. Genetic dissection of mouse exploratory behaviour. **Behavioural brain research**, v. 125, n. 1-2, p. 127-132, 2001.

CUVELIER, M.E.; BERSET, C.; RICHARD, H. Antioxidant constituents in sage (*Salvia officinalis*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 42, n.3, p. 665-669, 1994.

DA SILVA AUGUSTO, L.G.; GÓES, L. Compreensões integradas para a vigilância da saúde em ambiente de floresta: o caso da Chapada do Araripe, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, sup 4, p.S-549-S-558, 2007.

DAS, P.K.; SAHOO, S.; SETHI, R.; NAYAK, P.S.; NAYAK, S.; JOSHI, A. Phytochemical and pharmacological investigation of the protective effect of plant *Hyptis suaveolens* against duodenal ulceration. **Journal of Global Pharma Technology**, v.1, n.1, p. 82-87, 2009.

DEAKIN, J.F.W.; SLATER, P.; SIMPSON, M.D.C.; GILCHRIST, A.C.; SKAN, W.J.; ROYSTON, M.C.; REYNOLDS, G.P.; GROSS, A.J. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. **Journal of Neurochemistry**. v.52, n.6, p.1781-1786, 1989.

DE LA CRUZ, M.G.F. O processo de atenção farmacêutica em homeopatia. **Infarma**, v.4, p. 30-36, 2002.

DELFS, J.M.; KELLEY, A.E. The role of D1 and D2 dopamine receptors in oral stereotypy induced by dopaminergic stimulation of the ventrolateral striatum. **Neuroscience**, v. 39, n. 1, p. 59-67, 1990.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência** - Um guia de estudo interdisciplinar. 1ª edição. São Paulo-SP: Ed. UNESP, 1996. 230 p.

DINIZ, L.R.; VIEIRA, C.F.; SANTOS, E.C.; LIMA, G.C.; ARAGÃO, K.K.; VASCONCELOS, R.P.; ARAÚJO, P.C.; VASCONCELOS, Y.A.; OLIVEIRA, A.C.; OLIVEIRA, H.D.; PORTELLA, V.G.; COELHO-DE-SOUZA, A.N. Gastroprotective effects of the essential oil of *Hyptis crenata* Pohl ex Benth. on gastric ulcer models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, n.3, p. 694-700, 2013.

DOMINO, E.F.; MIRZOYAN, D.; TSUKADA, H. N-methyl-D-aspartate antagonists as drug model of schizophrenia: a surprising link to tobacco smoking. **Progress Neuropsychopharmacol Biological Psychiatric**, v. 28, p. 801-811, 2004.

DRAGO, F.; CONTARINO, A.; BUSA, L. The expression of neuropeptide-induced excessive grooming behavior in dopamine D1 and D2 receptor-deficient mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 365, n.2-3, p. 125-131, 1999.

DUNHAM, N.W.; MIYA, T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 46, n.3, p. 208-209, 1957.

DURSUN, S.M.; DEAKIN, J.F.W. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. **Journal of Psychopharmacology**, v.15, n.4, 297-301, 2001.

ELISABETSKY, E.; COELHO DE SOUZA, G.P.; SANTOS, M.A.C.; SIQUEIRA, I.R.; AMADOR, T.A. Sedative properties of linalool. **Fitoterapia**, v.66, n.5, p. 407-414, 1995.

ESTEVEZ, Y.; CASTILLO, D.; PISAGNO, M.T.; AREVALO, J.; ROJAS, R.; ALBAN, J.; DEHARO, E.; BOURDY, G.; SAUVAIN, M., Evaluation of the leishmanicidal activity of plants used by Peruvian Chayahuita ethnic group. **Journal of Ethnopharmacology**, v.114, n.2, 254-259, 2007.

EXARCHOU, V.; NENADIS, N.; TSIMIDOU, M.; GEROTHANASSIS, I.P.; TROGANIS, A.; BOSKOU, D. Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from Greek oregano, Greek sage and summer savory. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n.19, p. 5294-5299, 2002.

FACCHINI, P.J. Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation and metabolic engineering. **Annual Review of Plant Molecular Biology**, v.52, p. 29-66, 2001.

FACEY, P.C.; PORTER, R.B.R.; REESE, P.B.E.; WILLIAMS, L.A.D. Biological activity and chemical composition of the essential oil from Jamaican *Hyptis verticillata* Jacq. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n.12, p. 4774-4777, 2005.

FALCÃO, D.Q.; MENEZES, F.S. Revisão etnofarmacológica, farmacológica e química do gênero *Hyptis*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 84, n.3, p. 68-74, 2003.

FANG, X.S.; HAO, J.F.; ZHOU, H.Y.; ZHU, L.X.; WANG, J.H.; SONG, F.Q. Pharmacological studies on the sedative-hypnotic effect of Semen *Ziziphi spinosae* (Suanzaoren) and Radixet Rhizoma *Salviae miltiorrhizae* (Danshen) extracts and the synergistic effect of their combinations. **Phytomedicine**, v.17, p. 75-80, 2010.

FARDE, L.; NORDSTROM, A.L.; WIESEL, F.A.; PAULI, S.; HALLDIN, C.; SEDVALL, G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptors occupancy in patients treated with classical neuroleptic and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. **Archives of General Psychiatry**, v.49, n.7, p. 538-544, 1992.

FATURI, C.B.; LEITE, J.R.; ALVES, P.B.; CANTON, A.C.; TEIXEIRA-SILVA, F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 34, n.4, p.605-609, 2010.

FERREIRA, M. A.; CARVALHO, T.C.; TURATTI, I.C.C.; FURTADO, N.A.J.C.; MARTINS, C.H.G.; LOPES, N.P.; CUNHA, W.R.; CROTTI, A.E.M. Antimicrobial activity of *Aegiphila sellowiana* Cham., Lamiaceae, against oral pathogens. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n.2, p. 246-249, 2010.

FERRÉ, S.; CIRUELA, F.; CANALS, M.; MARCELLINO, D.; BURGUENO, J.; CASADÓ, V.; HILLION, J.; TORVINEN, M.; FANELLI, F.; BENEDETTI, P.; GOLDBERG, S.R.; BOUVIER, M.; FUXE, K.; AGNATI, L.F.; LLUIS, C.; FRANCO, R.; WOODS, A.; Adenosine A2A – dopamine D2 receptor – receptor heteromers. Targets for neuro-psychiatric disorders. **Parkinsonism and Related Disorders** v.10, n.5, p.265-271, 2004.

FIGUEREDO, C.A. **A implementação da fitoterapia no SUS de João Pessoa-PB**. 2013. 206 f. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

FILE, S.E. The interplay of learning anxiety in the elevated plus-maze. **Behavioral Brain Research**, v.58, n.1-2, p. 199-202, 1993.

FREDMAN, R. Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 349, p. 1738-1749, 2003.

FREIRE, C.M.M.; MARQUES, M.O.M.; COSTA, M. Effects of seasonal variation on the central nervous system activity of *Ocimum gratissimum* L. essential oil. **Journal of ethnopharmacology**, v.105, n. 1-2, p. 161-166, 2006.

GALDINO, D.S. **Possíveis benefícios do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* sobre os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia induzidos pela administração de cetamina em ratos**. 2013. 89 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

GANNON, R.L.; LUNGWITZ, E.; BATISTA, N.; HESTER, I.; HUNTLEY, C.; PEACOCK, A.; DELAGRANGE, P.; MILLAN, M.J. The benzodiazepine diazepam demonstrates the usefulness of Syrian hamsters as a model for anxiety testing: Evaluation of other classes of anxiolytics in comparison to diazepam. **Behavioural Brain Research**, v. 218, p. 8-14, 2011.

GARCIA, R.; PONDÉ, M.P.; LIMA, M.G. **Atualização em psicoses**. 1ª edição. São Paulo: Phoenix, 2004. 270 p.

GHAFFARI, H.; GHASSAM, B.J.; PRAKASH, H.S. Hepatoprotective and cytoprotective properties of *Hyptis suaveolens* against oxidative stress-induced damage by CCl<sub>4</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n.11, p. 868-874, 2012.

GOLAN, D.E.; ARMSTRONG, A.W.; ARMSTRONG, E.J.; TASHJIAN, A.H. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009. 914 p.

GOLUBKOVA, T.D.; HECKLER, E.; RATES, S.M.K.; HENRIQUES, J.A.P.; HENRIQUES, A.T.; Inhibition of cytochrome P-450-dependent monooxygenases by an alkaloid fraction from *Helietta apiculata* markedly potentiate the hypnotic action of pentobarbital. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 60, p. 141-148, 1998.

GOMES, P.B.; NORONHA, E.C.; MELO, C.T.; BEZERRA, J.N.; NETO, M.A.; LINO, C.S.; VASCONCELOS, S.M.; VIANA, G.S.; SOUSA, F.C. Central effects of isolated fractions from the root of *Petiveria alliacea* L. (tipi) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, n.2, p. 209-214, 2008.

GOTTLIEB, O.R.; MAGALHÃES, M.T. Modified distillation trap. **Chemist-Analyst**. **Chemist Analyst**, v.49, p.114-116. 1960.

GRASSI, P.; URÍAS REYES, T.S.; SOSA, S.; TUBARO, A.; HOFER, O; ZITTERL-EGLESEER, K. Anti-Inflammatory Activity of Two Diterpenes of *Hyptis suaveolens* from El Salvador, **Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of Biosciences**, v. 61, n.3-4, p. 165-170, 2006.

GUPTA, M.P.; MONGE, A.; KARIKAS, G.A.; CERAIN, A.L.; SOLIS, P.N.; DE LEON, E.; TRUJILLO, M.; SUAREZ, O.; WILSON, F.; MONTENEGRO, G.; NORIEGA, Y.; SANTANA, A.I.; CORREA, M.; SANCHEZ, C. Screening of Panamanian medicinal plants for brine shrimp toxicity, crown gall tumor inhibition, cytotoxicity and DNA intercalation. **International Journal of Pharmacognosy.**, v. 34, n.1, p. 19-27, 1996.

HA, J.H.; LEE, M.G.; CHANG, S.M.; LEE, J.T. In vitro characterization of sedative activities of *Fossilia mastoid* OSSIS. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, p.1414-1417, 2006.

HAJHASHEMI, V.; ZOLFAGHARI, B.; YOUSEFI, A. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Satureja hortensis* seed essential oil, hydroalcoholic and polyphenolic extracts in animal models. **Medical Principles and Practice**, v.21, n.2, p.178-182, 2012.

HALBERSTEIN, R.A. Medicinal Plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Annals Epidemiology**, v. 15, n.9, p. 686-699, 2005.

HAMADA, T.; WHITE, Y.; NAKASHIMA, M.; OISO, Y.; FIJITA, M.J.; OKAMURA, H.; IWAGAWA, T.; ARIMA, N. The bioassay-guided isolation of growth inhibitors of Adult T-Cell Leukemia (ATL), from the Jamaican plant *Hyptis verticillata*, and NMR characterization of Hyptoside. **Molecules**, v. 17, n.8, p. 9931-9938, 2012.

HAMM, R.J.; PIKE, B.R.; O'DELL, D.M.; LYETH, B.G.; JENKINS, L.W. The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 11, n.2, p. 187-196, 1994.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear' -motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives or Pharmacology**, v. 327, n.1, p. 1-5, 1984.

HASCÖET, M.; BOURIN, M. A new approach to the light/dark procedure in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 60, p. 645-653, 1998.

HEUBERGER, E.; NUNES, D.S.; LINCK, V.M.; SILVA, A.L.; FIGUEIRÓ, M.; ELISABETSKY, E. Effects of essential oils in the central nervous system. In: BASER, K.H.C.; BUCHBAUER, G. (Eds.), (Org). **Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications**. London: CRC Press, 2008. p.89-120.

HOULIHAN, C.M.; HO, C.T.; CHANG, S.S. The structure of rosmariquinone – a new antioxidant isolated from *Rosmarinus officinalis* L. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 62, n.1, p. 96-99, 1985.

ILBOUDO, Z.A; DABIRÉ, L.C.B.; NÉBIÉ, R.C.H.; DICKO, I.O.; DUGRAVOT, S.; CORTESERO, A.M.; SANON, A. Biological activity and persistence of four essential oils towards the main pest of stored cowpeas, *Callosobruchus maculatus* (F.) (Coleoptera: Bruchidae). **Journal of Stored Products Research**, v.46, n.2, p.124-128, 2010.

INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESEARCH, CONSUMISSION ON LIFE SCIENCES, NATATIONAL REASEARCH COUNCIL. **Guide for the care and use of laboratory animals**. 7ª edição. Washington, D.C.: National Academy Press, 1996.140p.

ISOBE, T.; DOE, M.; MORIMOTO, Y.; NAGATA, K.; OHSAKI, A. The Anti-*Helicobacter pylori* flavones in a Brazilian plant, *Hyptis fasciculata*, and the activity of methoxyflavones. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n.5, p.1039-1041, 2006.

IWU, M.M; EZEUGWU, C.O.; OKUNJI, C.O.; SANSON, D.R.; TEMPESTA, M.S. Antimicrobial activity and terpenoids of the essential oil of *Hyptis suaveolens*. **International Journal of Crude Drug Research**, v. 28, n.1, p. 73-76, 1990.

JESSE, Y.A.; SULE, H.; PHILIP, C.B. Doruwa (*Parkia biglobosa*) fruit husk and *Hyptis* (*Hyptis spicigera*) leaves for controlling root-knot nematodes (*Meloidogyne incognita*) in tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill C.V.). **Journal of Tropical Agriculture**, v. 44, n.1/2, p. 83-85, 2006.

JOY, C.B.; ADAMS, C.E.; LAWRIE, S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. **The Cochrane Database of Systematic Review**, v.18, n.4, CD00308, 2006.

JUDD, W.S.; CAMPBELL, C.S.; KELLOGG, E.A.; STEVENS, P.F.; DONOGHUE, M.J. **Plant systematics: a phylogenetic approach**. 2ª edição. Sunderland-MA: Ed. Sinauer Associates, Inc., 2002. p.466-468, 470-473.

JÚNIOR, C.V. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para controle químico de insetos. **Revista Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 390-400, 2003.

KAHN, R.S.; DAVIS, K.L. New developments in dopamine and schizophrenia. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. **Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress**. New York: Raven press, 1995. p. 1193-1201.

KAPUR, S. How antipsychotics become anti-“psychotic” – from dopamine to salience to psychosis. **Trends in Pharmacological Science**, v. 25, p. 401-406, 2004.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 10ª edição. São Paulo: McGraw-Hill Brasil, 2008. 1088p.

KHALID, M.H.; AKHTAR, M.N.; MOHAMAD, A.S.; PERIMAL, E.K.; AKIRA, A.; ISRAF, D.A.; LAJIS, N.; SULAIMAN, M.R. Antinociceptive effect of the essential oil of *Zingiber zerumbet* in mice: possible mechanisms. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n.1, p.345-351, 2011.

KIKUZAKI, H.; NAKATANI, N. Structure of a new antioxidative phenolic acid from oregano (*Origanum vulgare* L.). **Agricultural and Biological Chemistry**, v.53, n.2, p. 519-524, 1989.

KIM, J. S.; KORNHUBER, H.H.; SCHMID-BURGK, W.; HOLZMULLER, B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. **Neuroscience Letters**. v.20, n.3, p.379-382, 1980.

KIVILOMPOLO, M.; HYÖTYLÄINEN, T. Comprehensive two-dimensional liquid chromatography in analysis of Lamiaceae herbs: Characterisation and quantification of antioxidant phenolic acids. **Journal of Chromatography**, v. 1145, p. 155-164, 2007.

KORPI, E.R.; GRUNDER, G.; HARTMUL, L. Drug interaction at GABA<sub>A</sub> receptors. **Progress in Neurobiology**, v.67, p. 113-159, 2002.

KRALIC, J.E.; O'BUCKLEY, T.K.; KHISTI, R.T.; HODGE, C.W.; HOMANICS, G.E.; MORROW, A.L. GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha$ -1 subunit deletion alters subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. **Neuropsychobiology**, v.43, p.685-694, 2002.

KRYSTAL, J.H.; KARPER, P.L.; SEIBYL, J.P.; FREEMAN, G. K., DELANEY, R., BRENNER, J. D., HENINGER, G.R.; JUNIOR, M.B.B.; CHARNEY, D.S. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. **Formerly Archives of General Psychiatry**, v.51, n.3, 199-214, 1994.

KUHNT, M.; RIMPLER, H.; HEINRICH, M. Lignans and other compounds from the mixe-Indian medicinal plant *Hyptis verticillata*. **Phytochemistry**, v.36, n.2, p. 485-489, 1994.

KULEVANOVA, S.; STEFOVA, M.; STEFKOV, G.; STAFILOV, T. Identification, isolation and determination of flavones in *Origanum vulgare* from Macedonian flora. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 24, n.4, p. 589-600, 2001.

LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; CASTRO, M.S.A.; LIMA, T.C.M. **Plantas medicinais: métodos de avaliação da atividade farmacológica**. Campinas: Ed. UNIFESP/EPM, 2008. 144 p.

LEAL-CARDOSO, J.H.; FONTELES, M.C. Pharmacological effects of essential oils of plants of the northeast of Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 71, n.2, 207-213, 1999.

LEE, K.H.; LIN, Y.M.; WU, T.S.; ZHANG, C.; YAMAGISHI, T.; HAYASHI, T.; HALL, I.H.; CHANG, J.J.; WU, R.Y.; YANG, T.H. Antitumor agents. LXXXVIII. The cytotoxic principles of *Prunella vulgaris*, *Psychotria serpens*, and *Hyptis capitata*: ursolic acid and related derivatives. **Planta Medica**, v. 54, n. 4, p. 308-311, 1988.

LEITE, J.R.; SIQUEIRA, J.S. Métodos para avaliar drogas ansiolíticas. In: ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 14, p. 154-160.

LEUCHT, S.; PITSCHEL-WALZ, G.; ABRAHAM, D.; KISSLING, W. Efficacy and extrapyramidal effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Schizophrenia Research**, v. 35, n.1, p.51-68, 1999.

LIMA, A.C.; PAIXÃO, M.S.; MELO, M.; SANTANA, M.T.; DAMASCENA, N.P.; DIAS, A.S.; PORTO, Y.C.; FERNANDES, X.A.; SANTOS, C.C.; LIMA, C.A.; QUINTANS-JUNIOR, L.J.; ESTEVAM, C.S.; ARAÚJO, B.S. Orofacial antinociceptive effect and

antioxidant properties of the hydroethanol extract of *Hyptis fruticosa* Lamz ex Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n.1, p. 192-197, 2013.

LIMA, M.E.; FORTES-DIAS, C.L.; CARLINI, C.R.; GUIMARÃES, J.A. Toxinology in Brazil: a big challenge for a rich biodiversity. **Toxicon**, v. 56, n.7, p. 1084-1091, 2010.

LIMA, N.G.P.B. **Estudo da possível atividade psicofarmacológica do d-limoneno em modelo comportamental em camundongos**. 2009. 129 p. Dissertação (Mestrado e Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

LIMA, S.O.; VIANA, L.C.; SANTANA, F.R.; ZUCOLOTO, S.; JUNIOR, R.L.A.; GOMES, M.Z. Proliferative effect of aqueous extract of *Hyptis fruticosa* on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 27, n.1, p.71-75, 2012.

LISTER, R.G. Ethological-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacological Therapy**. v. 46, n.3, p. 321-340, 1990.

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

LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. Which animal model should be used in the search for new antiepileptic drug? A proposal based on experimental and clinical consideration. **Epilepsy Research**, v.2, p.145-181, 1988.

LOW, K.; CRESTANI, F.; KEIST, R.; BENKE, D.; BURNIG, I.; BENSON, J.A.; GRITSCHY, J.M.; RULICKE, T.; BLUETHAMANN, H.; MOHLER, H.; RUDOLPH, U. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. **Science**, v. 290, p. 131-132, 2000.

LOWSON, S.; GENT, J. P.; GOODCHILD, C. S.; Anticonvulsivant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. **British Journal Anesthesia**, v. 64, n.1, p.59-63, 1990.

LUKAS, G.; BRINDLE, S.D.; GREENGARD, P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.178, n.3, p.562-566, 1971.

MACHADO, J.G.S.; PINHEIRO, M.S.; MARÇAL, S.H. Análise bioética aplicável ao uso de animais não-humanos em experimentos científicos. In: GARRAFA, V.; CORDÓN, J. **Pesquisas em bioética no Brasil de hoje**. São Paulo: Gaia, 2006. p.45-62

MALONE, M.H. Pharmacological approaches to natural product and evaluating. In: WAGNER, H.K.; WOLFF, P.M. **Natural products and plant drugs with pharmacological biological or terapeutic activity**. 1ª edição. Berlin: Spring Verlag, 1977. p.23-56.

MALONE, M.H; ROBICHAUD, R.C. The pharmacological evaluation of natural products - General and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. **Journal of Ethnopharmacol**, v.8, n.2, p.127-147, 1983.

- MALVEIRA, G.C.H.; SOUSA, F.B.M.; VASCONCELOS, S.M.M. Effect of typical and atypical neuroleptics on ketamine-induced behavioral alterations in open field test. **First Neurocience Symposium**. Natal-Brasil, 2004
- MARTINEZ, R.; GARCIA, A.M.B.; MORATO, S. Papel da luminosidade do biotério no comportamento do rato no labirinto em cruz elevado. **Estudo de Psicologia**, v. 10, n.2, p. 239-245, 2005.
- MASSAQUOI, S.G.; HALLETT, M. Ataxia and other cerebellar syndromes. In: JANKOVIC, J.; TOLOSA, E. (Eds). **Parkinson's disease and movement disorders**. 3ª edição. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- MATKOWSKI, A.; PIOTROWSKA, M. Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. **Fitoterapia**, v. 77, n.5, p. 346-353, 2006.
- MBATCHOU, V.C.; ABDULLATIF, S.; GLOVER, R. Phytochemical screening of solvent extracts from *Hyptis suaveolens* LAM for fungal growth inhibition. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 9, n.4, p. 358-361, 2010.
- MCGRATH, J.; SAHA, S.; WELHAM, J.; SAADI, O.E.; MACCAULEY, C.; CHANT, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC Medicine**, v.2, p. 13-35, 2004.
- MCKERNAN, R.M.; ROSAHL, T.W.; REYNOLDS, D.S.; SUR, C.; WAFFORD, K.A.; ATACK, J.R.; FARRAR, S.; MYERS, J.; COOK, G.; FERRIS, P.; GARRETT, L.; BRISTOW; MARSHALL, G.; MACAULAY, A.; BROWN, N.; HOWELL, O.; MOORE, K.W.; CARLING, R.W.; STREET, L.J.; CASTRO, J.L.; RAGAN, C.I.; DAWSON, G.R.; WHITING, P.J. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha subtype. **Nature Neuroscience**, v. 3, p. 587-592, 2000.
- MCNEIL, M.; FACEY, P.; PORTER, R. Essential oils from the *Hyptis* genus- A review (1909-2009). **Natural Product Communications**, v. 6, n.11, p. 1775-1796, 2011.
- MEADOR-WOODRUFF, J.H.; DAVIS, K.L.; HAROUTUNIAN, V. Abnormal kainite receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**. n.24, n. 5, p.545-552, 2001.
- MEHLA, J.; REETA, K.H.; GUPTA, P.; Y.K. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. **Life Sciences**, v.87, p. 596-603, 2010.
- MELO, G.B.; SILVA, R.L.; MELO, V.A.; ANTONIOLLI, A.R.; MICHELLONE, P.R.T.; ZUCOLOTO, S.; SOUZA, M.E.J; GOMES, M.C.J.; CORREIA, R.B.; CASTRO-E-SILVA, O. Proliferative effect of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.21, suppl 1 p.33-36, 2006.
- MELO, G.B.; SILVA, R.L.; MELO, V.A.; LIMA, S.O.; ANTONIOLLI, A.R.; CASTRO-E-SILVA, T.; MARCASSA, L.G.; BAGNATO, V.S.; ZUCOLOTO, S.; RAMALHO, L.N.; RAMALHO, F.S.; CASTRO-E-SILVA, O. J. Enhancement of liver regeneration by the

association of *Hyptis pectinata* with laser therapy. **Digestive Diseases and Science**, v. 50, n.5, p. 949-954, 2005.

MENEZES, F.S. **Base química de tendências filogenéticas em Lamiiflorae**. 1994. 94 f. Dissertação (Mestrado) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994.

MENEZES, I.A.C.; MARQUES, M.S.; SANTOS, T.C.; DIAS, K.S.; SILVA, A.B.L.; MELLO, I.C.M.; LISBOA, A.C.C.D.; ALVES, P.B.; CAVALCANTI, S.C.H.; MARÇAL, R.M.; ANTONIOLLI, A.R. Antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oil of *Hyptis fruticosa* in mice. **Fitoterapia** v. 78, n.3, p.192-195, 2007.

MENICHINI, F.; CONFORTI, F.; RIGANO, D.; FORMISANO, C.; PIOZZI, F.; SENATORE, F. Phytochemical composition, anti-inflammatory and antitumour activities of four *Teucrium* essential oils from Greece. **Food Chemistry**, v. 115, n.2, p. 679-686, 2009.

MENUZ, K.; NICOLL, R.A. Loss of inhibitory neuron AMPA receptors contributes to ataxia and epilepsy in stargazer mice. **The Journal Neuroscience**. v.28, n.42, p.599-603, 2008.

MEYER, J.M. Antipsychotic safety and efficacy concerns. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, p. 20-26, 2007.

MISHRA, S.B.; VERMA, A.; MUKERJEE, A.; VIJAYAKUMAR, M. Anti-hyperglycemic activity of leaves extract of *Hyptis suaveolens* L. Poit in streptozotocin induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n.9, p. 689-693, 2011.

MISRA, T.N.; SINGH, R.S.; OIHA, T.N.; UPADHYAY, J. Chemical constituents of *Hyptis suaveolens*. Part I. Spectral and biological studies on a triterpene acid. **Journal of Natural Products**, v. 44, n.6, p. 735-738, 1981.

MIURA, K.; KIKUZAKI, H.; NAKATANI, N. Antioxidant activity of chemical componentes from sage (*Salvia officinalis* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) measured by the oil stability index method. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n.7, p. 1845-1851, 2002.

MOREIRA, A.C.P.; LIMA, E.O.; WANDERLEY, P.A.; CARMO, E.S.; SOUZA, E.L. Chemical composition and antifungal activity of *Hyptis suaveolens* (L.) poit leaves essential oil against *Aspergillus* species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n.1, p. 28-33, 2010.

MOREIRA, I.J.A.; MORENO, M.P.N.; FERNANDES, M.F.G.; FERNANDES, J.B.; MOREIRA, F.V.; ANTONIOLLI, A.R.; SANTOS, M.R.V. Vasorelaxant effect of *Hyptis fruticosa* Salzm. ex Benth., *Lamiaceae*, dichloromethane extract on rat mesenteric artery. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n.5, p. 762-766, 2010.

MUSA, A. K. Laboratory evaluation of the toxicity of methanolic extract of african bush tea seed (*Hyptis suaveolens* poit.) for the control of cowpea beetle (*Callosobruchus maculatus* Fabricius). **Journal of Tropical Agriculture, Food, Environment and Extension**, v. 7, n.5, p. 114-117, 2008.

NANTITANON, W.; CHOWWANAPOONPOHN, S.; OKONOGLI, S. Antioxidant and antimicrobial activities of *Hyptis suaveolens* essential oil. **Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.)**, v. 75, n.1, p. 35-46, 2007.

NASCIMENTO, P.F.C.; ALVIANO, W.S.; NASCIMENTO, A.L.C.; SANTOS, P.O.; ARRIGONI-BLANK, M.F.; JESUS, R.A.; AZEVEDO, V.G.; ALVIANO, D.S.; BOLOGNESE, A.M.; TRINDADE, R.C. *Hyptis pectinata* essential oil: chemical composition and anti-*Streptococcus mutans* activity. **Oral Diseases**, v. 14, n.6, p. 485-489, 2008.

NASCIMENTO, P.F.C.; NASCIMENTO, A.C.; RODRIGUES, C.S.; ANTONIOLLI, A.R.; SANTOS, P.O.; JÚNIOR, A.M.B.; TRINDADE, R.C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.17, n.1, p. 108-113, 2007.

NEMES, K.B.; ABERMANN, M.; BOJTI, E.; GRÉZAL, G.; AL-BEHAISI, S.; KLEBOVICH, I. Oral, Intraperitoneal and Intravenous Pharmacokinetics of Deramciclone and its N-desmethyl Metabolite in the Rat. **Journal Pharmaceutical Pharmacological**, v.52, p. 47-51, 2000.

NEWCOMER, J.W.; FARBER, N.B.; JEVTOVIC-TODOROVIC, V.; SELKE, G.; MELSON, A.K.; HERSHEY, T.; CRAFT, S.; OLNEY, J.W. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 2, p. 106-118, 1999.

NISHIKAWA, T.; TAKASHIMA, M.; TORU, M. Increased [<sup>3</sup>H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. **Neurosci Lett.** v.40, n.3, p.245-250, 1983.

NOGA, J.T.; HYDE, T.M.; HERMAN, M.M.; SUPURNEY, C.F.; BIGELOW, L. B.; WEINBERGER, D.R.; KLEINMAN, J.E. Glutamate receptors in the postmortem striatum of schizophrenic, suicide, and control brains. **Synapse**, n.27, p.168-176, 1997.

NOUDJOU, F.; LOGNAY, G.C.; KOUNINKI, H.; NGAMO, L.S.T.; MAPONMESTSEM, P.M.; NGASSOUM, M.; HANCE, T.; HAUBRUGE, E.; MALAISSE, F.; MARLIER, M. Effect of site location and collecting period on the chemical composition of *Hyptis spicigera* Lam. an insecticidal essential oil from North-Cameroon. **The Journal of Essential Oil Research**, v. 19, n.6, p. 597-601, 2007.

NOVAS, M.L.; WOLFMAN, C.; MEDINA, J.H.; ROBERTIS, E. Proconvulsant and "anxiogenic" effects of n-butyl beta carboline-3-carboxylate, an endogenous benzodiazepine binding inhibitor from brain. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 30, n.2, p. 331-336, 1988.

NOVELO, M.; CRUZ, J. G.; HERNANDEZ, L.; PEREDA-MIRANDA, R.; CHAI, H.; MAR, W.; PEZZUTO, J.M. Chemical studies on Mexican *Hyptis* species. VI. Biologically active natural products from Mexican medicinal plants. II. Cytotoxic constituents from *Hyptis verticillata*. **Journal of Natural Products**, v. 56, n.10, p. 1728-1736, 1993.

NOZADZE, M.; MIKAUTADZE, E.; LEPSVERIDZE, E.; MIKELADZE, E.; KUCHIASHVILI, N.; KIGURADZE, T.; KIKVIDZE, M.; SOLOMONIA, R. Anticonvulsant

activities of myo-inositol and scyllo-inositol on pentylenetetrazol induced seizures. **Seizure**, v. 20, p. 173-176, 2011.

OECD – Organization for Economic Co-operation and Development, Guideline 425: **Acute Oral Toxicity: Modified Up-and-Down Procedure**. 2009.

OKIGBO, R.N.; OKEKE, J.J.; MADU, N.C. Larvicidal effects of *Azadirachta indica*, *Ocimum gratissimum* and *Hyptis suaveolens* against mosquito larvae. **International Journal of Agricultural Technology**, v. 6, n.4, p. 703-719, 2010.

OLIVEIRA, C.M.A.; SILVA, M.R.R.; KATO, L.; SILVA, C.C.; FERREIRA, H.D.; SOUZA, L.K.H. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Hyptis ovalifolia* Benth. (Lamiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n.5, p. 756-759, 2004.

OLIVEIRA, F.S.; SOUSA, D.P.; ALMEIDA, R.N. Antinociceptive effect of hydroxydihydrocarvone. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.31, n.4, p.588-591, 2008.

ONAYADE, O.A.; LOOMAN, A.; SCHEFFER, J.J.C.; SVENDSEN, A.B. Composition of the herb essential oil of *Hyptis spicigera* Lam. **Flavour and Fragrance Journal**, v.5, n.2, p. 101-105, 1990.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE/UNICEF. **Cuidados Primários de Saúde**. Relatório da Conferência Internacional sobre Cuidados Primários da Saúde, Alma-Ata, URSS, 6 a 12 de setembro de 1978. Brasília: Ministério da Saúde, 1979. 64p.

PAIXÃO, M.S.; MELO, M.S.; OLIVEIRA, M.G.; SANTANA, M.T.; LIMA, A.C.; DAMASCENA, N.P.; DIAS, A.S.; ARAUJO, B.S.; ESTEVAM, C.S.; BOTELHO, M.A.; QUINTANS-JUNIOR, L.J. *Hyptis pectinata*: Redox protection and orofacial antinociception. **Phytotherapy Research**, v. 27, n.9, p. 1328-1333, 2013.

PARK, S., HOLZMAN, P. S. Schizophrenics show spatial working memory deficits. **Formerly Archives of General Psychiatry**. v.49, n.12, 975-982, 1992.

PASSOS, C.S.; ARBO, M.D.; RATES, S.M.K.; VON POSER, G. Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n.1, p.140-149, 2009.

PEDERSEN, M.E.; VESTERGAARD, H.T.; HANSEN, S.L.; BAH, S.; DIALLO, D.; JÄGER, A.K. Pharmacological screening of Malian medicinal plants used against epilepsy and convulsions. **Journal of Ethnopharmacology**, v.121, p. 472-475, 2009.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n.3, p. 149-167, 1985.

PEREDA-MIRANDA, R.; DELGADO, G. Chemical studies on Mexican *Hyptis* species. Part 2. Triterpenoids and flavonoids from *Hyptis albida*. **Journal of Natural Products**, v. 53, n.1, p. 182-185, 1990.

PEREDA-MIRANDA, R.; GASCON-FIGUEROSA, M. Chemistry of *Hyptis mutabilis*: new pentacyclic triterpenoids. **Journal of Natural Products**, v. 51, n.5, p.996-998, 1988.

PEREDA-MIRANDA, R.; HERNANDEZ, L.; VILLAVICENCIO, M.J.; NOVELO, M.; IBARRA, P.; CHAI, H.; PEZZUTO, J.M. Structure and stereochemistry of pectinolides A-C, novel antimicrobial and cytotoxic 5,6-dihydro-alpha-pyrones from *Hyptis pectinata*. **Journal of Natural Products**, v. 56, n.4, p.583-593, 1993.

PEREIRA, C.A.M.; MAIA, J.F. Estudo da atividade antioxidante do extrato e do óleo essencial obtidos das folhas de alfavaca (*Ocimum gratissimum* L.). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n.3, p. 624-632, 2007.

PIZZALE, L.; BORTOLOMEAZZI, R.; VICHI, S.; ÜBEREGGER, E.; CONTE, L.S. Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. indercedens*) extracts related to their phenolic compound content. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 82, n.14, p. 1645-1651, 2002.

PRAWATSRI, S.; SUKSAMRARN, A.; CHINDADUANG, A.; RUKACHAISIRIKUL, T. Abietane diterpenes from *Hyptis suaveolens*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, n.8, p.1494-1500, 2013.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n.1-3, p. 3-33, 2003.

RADULOVIĆ, N.S.; MILTOJEVIĆ, A.B.; MCDERMOTT, M.; WALDREN, S.; PARNELL, J.A.; PINHEIRO, M.M.G.; FERNANDES, P.D.; MENEZES, F.S. Identification of a new antinociceptive alkaloid isopropyl N-methylantranilate from the essential oil of *Choisya ternate* Kunth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, p. 610-619, 2011.

RAJPUT, R.; BOSE, U.; BARMA, M.; UDUPA, L.A.; BHAT, V.; RAO, N. Evaluation of *Hyptis suaveolens* for anti-oxidant property and reversal of dexamethasone suppression in dead space wound model. **International Journal of Pharmaceutical science and biotechnology**, v. 1, n.3, p. 141-144, 2010.

RAMOS, A.G.B. **Avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth.** 2014. 97 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Regional do Cariri, Crato, 2014.

RAYMUNDO, L.J.; GUILHON, C.C.; ALVIANO, D.S.; MATHEUS, M.E.; ANTONIOLLI, A.R.; CAVALVANTI, S.C.; ALVES, P.B.; ALVIANO, C.S.; FERNANDES, P.D. Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities of the *Hyptis pectinata* (L.) Poit essential oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n.3, p. 725-732, 2011.

REBELO, M.M.; SILVA, J.K.R.; ANDRADE, E.H.A.; MAIA, J.G.S. Antioxidant capacity and biological activity of essential oil and methanol extract of *Hyptis crenata* Pohl ex Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n.1b, p. 230-235, 2009.

REMY, P.; SAMSOM, Y. The role of dopamine in cognition: evidence from functional imaging studies. **Current Opinion in Neurology**, v. 16, p. 37-41, 2003.

RIBEIRO, S.S.; JESUS, A.M.; ANJOS, C.S.; SILVA, T.B.; SANTOS, A.D.; JESUS, J.R.; ANDRADE, M.S.; SAMPAIO, T.S.; GOMES, W.F.; ALVES, P.B.; CARVALHO, A.A.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; PINHEIRO, M.L.; PRATA, A.P.; BLANK, A.F.; SILVA-MANN, R.; MORAES, V.R.; COSTA, E.V.; NOGUEIRA, P.C.; BEZERRA, D.P. Evaluation of the cytotoxic activity of some Brazilian medicinal plants. **Planta Medica**, v. 78, n.14, p. 1601-1606, 2012.

ROJAS, A.; HERNANDEZ, L.; PEREDA-MIRANDA, R.; MATA, R. Screening for antimicrobial activity of crude drug extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 35, n.3, p.275-283, 1992.

RUDOLPH, U.; CRESTANI, F.; BENKE, K.; BRUNIG, I.; BENSON, J.A.; FRITSCHY, J.M.; MARTIN, J.R.; BLUETHMANN, H.; MOHLER, H. Benzodiazepine actions mediated by specific gammaaminobutyric acid (A) receptor subtypes. **Nature**, v. 401, p. 796-800, 1999.

SALGUEIRO, L. Os tomilhos de Portugal. In: FIGUEIREDO, A.C.; BARROSO, J.G.; PEDRO, L.G. **Potencialidades e aplicações das plantas aromáticas e medicinais**. Curso teórico-prático. 1ª edição. Lisboa: Edição da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa – Centro de Biotecnologia Vegetal, 2006. p. 48-54.

SAMEJIMA, K.; KANAZAWA, K.; ASHIDA, H.; DANNO, G. Luteolin: a strong antimutagen against dietary carcinogen, Trp-P-2, in peppermint, sage and thyme. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 43, n.2, p. 410-414, 1995.

SANTOS, A.A.; CARVALHO, I.A.; MEDEIROS, P.B.; ALVES, M.; MARCHIORO, A.R. Cardiovascular effects of *Hyptis fruticosa* essential oil in rats. **Fitoterapia**, v. 78, n. 3, p.186-191, 2007.

SANTOS, P.O.; COSTA, M.J.C.; ALVES, J.A.B.; NASCIMENTO, P.F.C.; MELO, D.L.F.M.; JÚNIOR, A.M.B.; TRINDADE, R.C.; BLANK, A.F.; ARRIGONI, M.F.; ALVES, P.B.; NASCIMENTO, M.P.F. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hyptis pectinata* (L.) Poit. **Química Nova**, v.31, n.7, p. 1648-1652, 2008.

SANTOS, T.C.; MARQUES, M.S.; MENEZES, I.A.C.; DIAS, K.S.; SILVA, A.B.L., MELLO, I.C.M.; CARVALHO, A.C.S.; CAVALCANTI, S.C.H.; ANTONIOLLO, A.R.; MARÇAL, R.M. Antinociceptive effect and acute toxicity of the *Hyptis suaveolens* leaves aqueous extract on mice. **Fitoterapia**, v. 78, p. 333-336, 2007.

SAPER, C.B.; CHOU, T.C.; SCAMMELL, T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. **Trends in Neurosciences**, v.24, p. 726-731, 2001.

SATOH, M.; SATOH, Y.; ANZAI, Y.; AJISAWA, D.; MATSUZAKI, K.; MAKINO, M.; FUJIMOTO, Y. New humulenes from *Hyptis incana* (Labiatae). **Natural Product Communications**, v. 8, n.12, p. 1665-1668, 2013.

SEEMAN, P.; KO, F.; TALLERICO, T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. **Molecular psychiatry**, v. 10, n. 9, p. 877-883, 2005.

SEDVALL, G; FARDE, L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. **Lancet**, v. 346, p. 743-749, 1995.

SERAFIM, A.P.; FELÍCIO, L.F. Dopaminergic modulation of grooming behavior in virgin and pregnant rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n.11, p. 1465-1470, 2001.

SETZER, W.N.; SETZER, M.C.; MORIARITY, D.M.; BATES, R.B.; HABER, W.A. Biological activity of the essential oil of *Myrcianthes* sp. nov. "black fruit" from Monteverde, Costa Rica. **Planta Medica**, v. 65, n.5, p. 468-469, 1999.

SHELTON, D.; ZABARAS, D.; CHOCHAN, S.; WYLLIE, S.G.; BAVERSTOCK, P.; LEACH, D.; HENRY, R. Isolation and partial characterization of a putative monoterpene synthase from *Melaleuca alternifolia*. **Plant Physiology and Biochemistry**, v.42, n.11, p.875-882, 2004.

SHIRWAIKAR, A.; SHENOY, R.; UDUPA, A.L.; UDUPA, S.L.; SHETTY, S. Wound healing property of ethanolic extract of leaves of *Hyptis suaveolens* with supportive role of antioxidant enzymes. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 41, n.3, p. 238-241, 2003.

SILVA, A.B.L.; DIAS, K. S.; MARQUES, M. S.; MENEZES, I.A.C.; SANTOS, T.C.; MELLO, I.C.M.; LISBOA, A.C.C.D.; CAVALCANTI, S.C.H.; MARÇAL, R.M.; ANTONIOLLI, A.R. Evaluation of the analgesic effect and acute toxicity of the aqueous extract of *Hyptis fruticosa* (Salmz. ex Benth.). **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 16, n.4, p. 475-479, 2006.

SILVA, C.G.; HERDEIRO, R.S.; MATHIAS, C.J.; PANEK, A.D.; SILVEIRA, C.S.; RODRIGUES, V.P.; RENNÓ, M.N.; FALCÃO, D.Q.; CERQUEIRA, D.M.; MINTO, A.B.M.; NOGUEIRA, F.L.P.; QUARESMA, C.H.; SILVA, J.F.M.; MENEZES, F.S.; ELEUTHERIO, E.C.A. Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. **Pharmacological Research**, v.52, n.3, p. 229-233, 2005.

SILVA, C.G.; RAULINO, R.J.; CERQUEIRA, D.M.; MANNARINO, S.C.; PEREIRA, M.D.; PANEK, A.D.; SILVA, J.F.M.; MENEZES, F.S.; ELEUTHERIO, E.C.A. *In vitro* and *in vivo* determination of antioxidant activity and mode of action of isoquercitrin and *Hyptis fasciculata*. **Phytomedicine**, v. 16, n.8, p. 761-767, 2009.

SILVA, J.V.D. **Bioética**: visão multidimensional; Bioethics: multidimensional, 2010.

SILVA, M.I.; AQUINO NETO, M.R.; TEIXEIRA NETO, P.F.; MOURA, B.A.; AMARAL, J.F.; SOUSA, D.P.; VASCONCELOS, S.M.; SOUSA, F.C. Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.88, p. 141-147, 2007.

SILVA, N.C.C.; FERNANDES, J.A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. **The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 16, n.3, p. 402-413, 2010.

SILVA, W.J.; DÓRIA, G.A.A.; MAIA, R.T.; NUNES, R.S.; CARVALHO, G.A.; BLANK, A.F.; ALVES, P.B.; MARÇAL, R.M.; CAVALCANTI, S.C.H. Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: alternatives to environmentally safe insecticides. **Bioresource Technology**, v. 99, n.8, p. 3251-3255, 2008.

SILVEIRA, E.R.; PESSOA, O.D. Constituintes micromoleculares de plantas do nordeste com potencial farmacológico: com dados de RMN 13 C. **Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora**, p. 207-213, 2005.

SIMPSON, M.D.; SLATER, P.; DEAKIN, J.F. Comparison of Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Uptake Binding Sites in Frontal and Temporal Lobes in Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v.44, n.6, p.423-427, 1998.

SKERGET, M.; KOTNIK, P.; HADOLIN, M.; HRAS, A.R.; SIMONIC, M.; KNEZ, Z. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. **Food Chemistry**, v. 89, n.2, p. 191-198, 2005.

SOUSA, D.P.; QUINTAS-JÚNIOR, L.J.; ALMEIDA, R.N. Evaluation of the anticonvulsant activity of alpha-terpineol. **Pharmaceutical Biology**, v.45, p.69-70, 2007.

SOUZA, L.K.H.; OLIVEIRA, C.M.A.; FERRI, P.H.; OLIVEIRA, J.J.G.; SOUZA, J.A.H.; FERNANDES, O.F.L.; SILVA, M.R.R. Antimicrobial activity of *Hyptis ovalifolia* towards dermatophytes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n.7, p. 963-965, 2003.

SOUZA, L.K.H.; OLIVEIRA, C.M.A.; FERRI, P.H.; SANTOS, S.C.; OLIVEIRA, J.J.G.; MIRANDA, A.T.B.; LIÃO, L.M.; SILVA, M.R.R. Antifungal properties of Brazilian cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**. v. 33, n.3, p. 247-249, 2002.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**. Nova Odessa-SP: Ed. Instituto Plantarum, 2005. 639 p.

STEPHEN, S. M. **Psicofarmacologia – Base Neurocientífica e Aplicações Práticas**. 2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.11 p. 357-448.

STEPHEN, M.S. Beyond the Dopamine Hypothesis to the NMDA Glutamate Receptor Hypofunction Hypothesis of Schizophrenia. **Journal Spectrum CNS**. v.12, n.4, p.265-268, 2007.

STHAL, S.M. 2010. **Psicofarmacologia – Bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3ª edição. Ed: Guanabara Koogan. 2010. 716 p.

SUÁREZ-ORTIZ, G.A.; CERDA-GARCÍA-ROJAS, C.M.; HERNÁNDEZ-ROJAS, A.; PAREDA-MIRANDA, R. Absolute configuration and conformational analysis of brevipolides, bioactive 5,6-dihydro- $\alpha$ -pyrones from *Hyptis brevipes*. **Journal of Natural Products**., v. 76, n.1, p. 72-78, 2013.

SWANSON, C.J.; HEALTH, S.; STRATFORD, T.R.; KELLEY, A.E. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat. **Pharmacology Biochemistry Behavioral**, v.58, p.933-945, 1997.

TAKAYAMA, C.; DE-FARIA, F.M.; ALMEIDA, A.C.; VALIM-ARAÚJO, D.A.; REHEN, C.S.; DUNDER, R.J.; SOCCA, E.A.; MANZO, L.P.; ROZZA, A.L.; SALVADOR, M.J.; PELLIZZON, C.H.; HIRUMA-LIMA, C.A.; LUIZ-FERREIRA, A.; SOUZA-BRITO, A.R. Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil from *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, n.1, p. 147-155, 2011.

TANDON, R.; CARPENTER, W.T.; DAVIS, J.M. First- and second-generation antipsychotics: learning from CUtLASS and CATIE. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n.8, p. 977-978, 2007.

TOMAINO, A.; CIMINO, F.; ZIMBALATTI, V.; VENUTI, V.; SULFARO, V.; DE PASQUALE, A.; SAIJA, A. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils. **Food Chemistry**, v. 89, n.4, p. 549-554, 2005.

TOSUN, F.; KIZILAY, Ç.A.; EROL, K; KILIÇ, F.S.; KURKÇUOĞLU, M.; BASER, K.H.C. Anticonvulsant activity of furanocoumarins and the essential oil obtained from the fruits of *Heracleum crenatifolium*. **Food Chemistry**, v. 107, n.3, p.990-993, 2008.

TREIT, D.; MENARD, J.; ROYAN, C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.44, p.463-469, 1993.

TRIPATHI, A.K.; UPADHYAY, S. Repellent and insecticidal activities of *Hyptis suaveolens* (Lamiaceae) leaf essential oil against four stored-grain coleopteran pests. **International Journal of Tropical Insect Science**, v. 29, n.4, p. 219-228, 2009.

TSAI, G.; COYLE, J.T. Glutamatergic Mechanisms in Schizophrenia. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.42, p. 165-179, 2002.

VALE, T.G.; FURTADO, E.C.; SANTOS-JR., J.G.; VIANA, G.S.B. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. **Phytomedicine**, v.9, n.8, p.709-714, 2002.

VAN ABELEN, J.H.; ELLENBROEK, G.A.; WIGMAN, H.G. Exploratory behavior in two selectively-bred lines of mice after intrahippocampal injection of methylscopolamine. **Psychopharmacologia**, v.41, n.2, p. 111-112, 1975.

VEGA-CARRILLO, H.R.; ISKANDER, F.Y.; MANZANARES-ACUNA, E. Elemental distribution in medicinal plants commonly used in folklore medicine in Mexico. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 66, n.2, p. 95-105, 1997.

VERA-ARZAVE, C.; ANTONIO, L.C.; ARRIETA, J.; CRUZ-HERNÁNDEZ, G.; VELÁZQUEZ-MÉNDEZ, A.M.; REYES-RAMÍREZ, A.; SÁNCHEZ-MENDOZA, M.E. Gastroprotection of suaveolol, isolated from *Hyptis suaveolens*, against ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats: role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryls. **Molecules**, v. 17, n.8, p. 8917-8927, 2012.

VICTÓRIO, C.P.; ARRUDA, R.C.; LAGE, C.L.; KUSTER, R.M. Production of flavonoids in organogenic cultures of *Alpinia zerumbet*. **Natural Product Communications**, v. 5, n.8, p.1219-1223, 2010.

VONGSOMBATH, C.; PALSSON, K.; BJÖRK, L.; BORG-KARLSON, A.K.; JAENSON, T.G. Mosquito (Diptera: Culicidae) repellency field tests of essential oils from plants traditionally used in Laos. **Journal of Medical Entomology**, v. 49, n.6, p. 1398-1404, 2012.

WAGNER, H.; WISENAUER, M. **Fitoterapia: fitofármacos, farmacologia e aplicações clínicas**. 2ª edição. São Paulo-SP: Ed. Pharmabooks, 2006.

XU, D.H.; HUANG, Y.S.; JIANG, D.Q.; YUAN, K. The essential oils chemical compositions and antimicrobial, antioxidant activities and toxicity of three *Hyptis* species. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n.9, p. 1125-1130, 2013.

YAMANAKA, A. R. **Teste hipocrático do óleo essencial de citronela (*Cymbopogon sp. Spreng, 1815*) e avaliação *in vitro* do efeito larvicida do geraniol e citronelal sobre *Contraecum sp. Railliet & Henry, 1912* (Nematoda: Anisakidae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, 2008.

ZAPATA, B.; DURÁN, C.; STASHENKO, E.; GALVIS, L.B.; ARANGO, A.C.M. Actividad antimicótica, citotoxicidad y composición de aceites esenciales de plantas de la familia Labiatae. **Revista de la Universidad Industrial de Santander**, v. 41, n.3, 2009.

ZHENG, W.; WANG, S.Y. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n.11, p. 5165-5170, 2001.

ZOGHBI, M.G.B.; ANDRADE, E.H.A; MAIA, J.G.S. Volatile constituents from leaves and flowers of *Alpinia speciosa* K. Schum. and *A. purpurata* (Viell.) Schum. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 14, n.6, p. 411 - 414, 1999.

ZOU, Q.H.; ZHU, C.Z.; YANG, Y.; ZUO, X.N; LONGO, X.Y.; CAO, Q.J.; WANG, Y.F.; ZANG, Y.F. Uma melhor abordagem para detecção de amplitude de oscilação de baixa frequência (ALFF) para descansar um estado fMRI: Fractional ALFF. **Journal de Métodos de Neurociência**, v. 172, n.1, p. 137-141, 2008.

## **ANEXOS**

## ANEXO 4.1.1.1 - LICENÇA SISBIO



Ministério do Meio Ambiente - MMA  
 Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade - ICMBio  
 Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO

### Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 42909-1	Data da Emissão: 27/02/2014 18:30	Data para Revalidação*: 29/03/2015
* De acordo com o art. 33 da IN 154/2009, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

#### Dados do titular

Nome: Francisco Rodolpho S. D. Nóbrega de Figueirêdo		CPF: 014.024.183-37
Título do Projeto: Avaliação dos efeitos centrais do óleo essencial de <i>Hyptis martiusii</i> Benth em camundongos		
Nome da Instituição : Universidade Regional do Cariri		CNPJ: 06.740.864/0001-26

#### Cronograma de atividades

#	Descrição da atividade	Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)
1	Coleta das folhas de <i>Hyptis martiusii</i>	02/2014	02/2015

#### Observações e ressalvas

1	As atividades de campo exercidas por pessoa natural ou jurídica estrangeira, em todo o território nacional, que impliquem o deslocamento de recursos humanos e materiais, tendo por objeto coletar dados, materiais, espécimes biológicos e minerais, peças integrantes da cultura nativa e cultura popular, presente e passada, obtidos por meio de recursos e técnicas que se destinem ao estudo, à difusão ou à pesquisa, estão sujeitas a autorização do Ministério de Ciência e Tecnologia.
2	Esta autorização NÃO exime o pesquisador titular e os membros de sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade, inclusive do órgão gestor de terra indígena (FUNAI), da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, ou do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador de área dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso.
3	Este documento somente poderá ser utilizado para os fins previstos na Instrução Normativa IBAMA nº 154/2007 ou na Instrução Normativa ICMBio nº 10/2010, no que especifica esta Autorização, não podendo ser utilizado para fins comerciais, industriais ou esportivos. O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
4	A autorização para envio ao exterior de material biológico não consignado deverá ser requerida por meio do endereço eletrônico <a href="http://www.ibama.gov.br">www.ibama.gov.br</a> (Serviços on-line - Licença para importação ou exportação de flora e fauna - CITES e não CITES).
5	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.
6	O titular de autorização ou de licença permanente, assim como os membros de sua equipe, quando da violação da legislação vigente, ou quando da inadequação, omissão ou falsa descrição de informações relevantes que subsidiaram a expedição do ato, poderá, mediante decisão motivada, ter a autorização ou licença suspensa ou revogada pelo ICMBio e o material biológico coletado apreendido nos termos da legislação brasileira em vigor.
7	Este documento não dispensa o cumprimento da legislação que dispõe sobre acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva, ou ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, para fins de pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico. Veja maiores informações em <a href="http://www.mma.gov.br/cgen">www.mma.gov.br/cgen</a> .
8	Em caso de pesquisa em UNIDADE DE CONSERVAÇÃO, o pesquisador titular desta autorização deverá contactar a administração da unidade a fim de CONFIRMAR AS DATAS das expedições, as condições para realização das coletas e de uso da infra-estrutura da unidade.

#### Outras ressalvas

1	1. Obter permissão dos proprietários das áreas de realização da pesquisa. 2. Comunicar a APA Araripe o início dos trabalhos de campo. 3. Comunicar a APA Araripe o achado de espécies exóticas, caso ocorra. 4. Encaminhar a APA Araripe uma via dos relatórios parciais e final. 5. Esta autorização é válida apenas para a parte cearense da APA Araripe.
---	---

#### Locais onde as atividades de campo serão executadas

#	Município	UF	Descrição do local	Tipo
1		CE	AREA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL CHAPADA DO ARARIPE	UC Federal

#### Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxons
1	Coleta/transporte de material botânico, fúngico ou microbiológico	<i>Hyptis martiusii</i>

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº154/2007. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet ([www.icmbio.gov.br/sisbio](http://www.icmbio.gov.br/sisbio)).

**Código de autenticação: 68656173**



Página 1/3



Ministério do Meio Ambiente - MMA  
Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade - ICMBio  
Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO

### Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 42909-1	Data da Emissão: 27/02/2014 18:30	Data para Revalidação*: 29/03/2015
* De acordo com o art. 33 da IN 154/2009, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

#### Dados do titular

Nome: Francisco Rodolpho S. D. Nóbrega de Figueirêdo	CPF: 014.024.183-37
Título do Projeto: Avaliação dos efeitos centrais do óleo essencial de <i>Hyptis martiusii</i> Benth em camundongos	
Nome da Instituição : Universidade Regional do Cariri	CNPJ: 06.740.864/0001-26

#### Material e métodos

1	Amostras biológicas (Plantas)	Caule, Folhas, Flor
2	Método de captura/coleta (Plantas)	Coleta manual

#### Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo Destino
1	Universidade Regional do Cariri	

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº154/2007. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet ([www.icmbio.gov.br/sisbio](http://www.icmbio.gov.br/sisbio)).

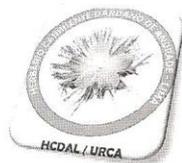
Código de autenticação: 68656173



Página 2/3



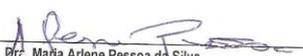
## ANEXO 4.1.1.2. - NÚMERO DE HERBÁRIO



Herbário Caririense Dárdano de Andrade – Lima  
Universidade Regional do Cariri - URCA

### Número de Herbário

<b>Remetente:</b>		<b>Nº 20.2013</b>		
HERBÁRIO CARIRIENSE DÁRDANO DE ANDRADE-LIMA (HCDAL/URCA) Contato: Dra. Maria Arlene Pessoa da Silva (herbario@urca.br) Universidade Regional do Cariri - URCA Departamento de Ciências Biológicas Rua: Cel. Antonio Luiz, 1161 Campus do Pimenta Crato – Ceará - Brasil CEP: 63.105-100				
<b>Destinatário:</b>		<b>Data: 11.07.2013</b>		
Laboratório de Farmacologia Contato: Francisco Rodolfo Sobreira Dantas Universidade Regional do Cariri				
Nº Amostras: 01	Tipo de Operação: Número de Herbário			
Nº HERBÁRIO	NOME POPULAR	FAMÍLIA	NOME CIENTÍFICO	RESPONSÁVEL
01	10.185	Cidreira-do-mato Lamiaceae	<i>Hyptis martiusii</i> Benth.	Ana Morais-Mendonça

  
Dra. Maria Arlene Pessoa da Silva  
Curadora do HCDAL

Herbário Caririense Dárdano de Andrade - Lima / Universidade Regional do Cariri - URCA  
Rua Cel. Antônio Luiz, 1161 - Pimenta - CEP: 63.105-100 - Crato/Ceará  
Tel: (88) 3102 1212 – Fax: 3102 1291  
E-mail: herbario@urca.br

## ANEXO 4.1.4.1. - DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO CEUA



UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI - URCA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
COMISSÃO DE EXPERIMENTAÇÃO E USO DE ANIMAIS

Rua Cel. Antonio Luis 1161, Pimenta  
Fones: (088) 3102.1291 / Fax: (088) 3102.1291  
CEP 63105-000 – Crato - CE - Brasil  
proppg@urca.br - www.urca.br/ceua



## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto intitulado “Avaliação dos efeitos centrais da aplicação do óleo essencial de *Hyptis martiusii* Benth e constituinte majoritário em camundongos” Processo No 00213.2013.1 foi **APROVADO** pela Comissão de experimentação e Uso de Animais – CEUA/URCA. Protocolo.

Irwin Rose Alencar de Menezes  
Presidente do CEUA/URCA

CRATO-CE  
2013

**ANEXO 4.2.4.1 – TABELA DE MALONE(1977) ADPTADA PARA TESTE  
HIPOCRÁTICO**

<b>ATIVIDADE</b>							
<b>FARMACOLÓGICA</b>	<b>10'</b>	<b>30'</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>24h</b>
<b>ESTIMULANTE</b>							
Ambulação aumentada							
Aumento da FR							
Andar em círculo							
Autolimpeza							
Convulsão Clônica							
Convulsão Tônica							
Piloereção							
Estereotipia (tremor, bater a cabeça e morder-se)							
Irritabilidade							
Levantar							
Morder a cauda							
Tremores grosseiros							
Tremores finos							

<b>DEPRESSOR</b>							
	10'	30'	1h	2h	3h	4h	24h
Diminuição da FR							
Paralisação do trem posterior							
Ambulação diminuída							
Analgesia							
Ataxia (Incoordenação dos movimentos musculares)							
Perda da preensão das patas							
Anestesia							
Exoftalmia							
Catatonía							
Salivação							
Perda do reflexo corneal							
Ptose palpebral							

Resposta diminuída ao toque							
Sedação							
<b>OUTROS SINAIS</b>							
	<b>10'</b>	<b>30'</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>24h</b>
Cianose							
Agressividade							
Reação de fuga							
Ereção da cauda							
Tremor da cauda							
Amontoados (hipotermia)							
Defecação							
Diarreia							
Coma							
Catalepsia							
Letargia							
Lacrimejamento							
Micção							



## **APÊNDICES**

**APÊNDICE 5.3.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de cruzamentos (NC) em camundongos submetidos ao campo aberto.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	80	60	61	60	47	40	40
25% Percentile	80	61,5	63,5	64,5	51,5	56	45,5
Median	81	64	67	72	58	59	52
75% Percentile	89,5	66	72,5	75,5	63,5	66,5	58
Maximum	97	67	80	78	67	69	61
Mean	84,44	63,89	68,22	70,44	57,33	58,78	51,67
Std. Deviation	6,912	2,421	6,016	6,167	6,91	8,715	7,246
Std. Error	2,304	0,807	2,005	2,056	2,303	2,905	2,415
Lower 95% CI of mean	79,13	62,03	63,6	65,7	52,02	52,08	46,1
Upper 95% CI of mean	89,76	65,75	72,85	75,18	62,64	65,48	57,24
Sum	760	575	614	634	516	529	465

**APÊNDICE 5.3.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de cruzamentos (NC) em camundongos submetidos ao campo aberto.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	23,99			
R squared	0,7199			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	10,54			
P value	0,1037			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	6251	6	1042	
Residual (within columns)	2432	56	43,44	
Total	8684	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
CIN 50 vs S	-32,78	14,92	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 50	-18,78	8,547	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 25	-16,56	7,536	Yes	***
CIN 50 vs DZP 1	-12,22	5,563	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 200	-7,111	3,237	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-5,667	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-27,11	12,34	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 50	-13,11	5,968	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 25	-10,89	4,957	Yes	**
OEHM 100 vs DZP 1	-6,556	2,984	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	-1,444	---	No	ns
OEHM 200 vs S	-25,67	11,68	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 50	-11,67	5,311	Yes	**
OEHM 200 vs OEHM 25	-9,444	4,299	Yes	**
OEHM 200 vs DZP 1	-5,111	---	No	ns
DZP 1 vs S	-20,56	9,357	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 50	-6,556	2,984	No	ns
DZP 1 vs OEHM 25	-4,333	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-16,22	7,384	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 50	-2,222	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-14	6,373	Yes	***

**APÊNDICE 5.3.2.1:** Coluna Estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de grooming (NG) em camundongos submetidos ao campo aberto.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	3	2	2	2	1	1	0
25% Percentile	3,5	2	2	2	1	1	1
Median	4	2	2	3	2	2	1
75% Percentile	5	2	3,5	3	2,5	2	2
Maximum	5	3	6	3	3	2	2
Mean	4,222	2,111	2,889	2,667	1,778	1,556	1,333
Std. Deviation	0,8333	0,3333	1,364	0,5	0,8333	0,527	0,7071
Std. Error	0,2778	0,1111	0,4547	0,1667	0,2778	0,1757	0,2357
Lower 95% CI of mean	3,582	1,855	1,84	2,282	1,137	1,15	0,7898
Upper 95% CI of mean	4,863	2,367	3,938	3,051	2,418	1,961	1,877
Sum	38	19	26	24	16	14	12

**APÊNDICE 5.3.2.2:** Análise da ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de grooming (NG) em camundongos submetidos ao campo aberto.

Parameter				
Table Analyzed	Data 2			
One-way analysis of variance				
P value	< 0,0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	14,22			
R squared	0,6037			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	18,31			
P value	0,0055			
P value summary	**			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	53,49	6	8,915	
Residual (within columns)	35,11	56	0,627	
Total	88,6	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
CIN 50 vs S	-2,889	10,95	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 25	-1,556	5,894	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 50	-1,333	5,052	Yes	**
CIN 50 vs DZP 1	-0,7778	2,947	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-0,4444	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 200	-0,2222	---	No	ns
OEHM 200 vs S	-2,667	10,1	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 25	-1,333	5,052	Yes	**
OEHM 200 vs OEHM 50	-1,111	4,21	Yes	*
OEHM 200 vs DZP 1	-0,5556	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 100	-0,2222	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-2,444	9,261	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 25	-1,111	4,21	Yes	*
OEHM 100 vs OEHM 50	-0,8889	3,368	No	ns
OEHM 100 vs DZP 1	-0,3333	---	No	ns
DZP 1 vs S	-2,111	7,998	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 25	-0,7778	2,947	No	ns
DZP 1 vs OEHM 50	-0,5556	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-1,556	5,894	Yes	***
OEHM 50 vs OEHM 25	-0,2222	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-1,333	5,052	Yes	***

**APÊNDICE 5.3.3.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de rearing (NR) em camundongos submetidos ao campo aberto.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	4	1	2	0	0	0	1
25% Percentile	4,5	1	2	0,5	1,5	0	1
Median	6	2	3	2	2	0	2
75% Percentile	6	2	5	4,5	3	3	4,5
Maximum	6	2	6	5	3	4	5
Mean	5,333	1,667	3,333	2,333	2,111	1,222	2,778
Std. Deviation	0,866	0,5	1,658	2	1,054	1,641	1,716
Std. Error	0,2887	0,1667	0,5528	0,6667	0,3514	0,5472	0,572
Lower 95% CI of mean	4,668	1,282	2,059	0,796	1,301	-0,03953	1,459
Upper 95% CI of mean	5,999	2,051	4,608	3,871	2,921	2,484	4,097
Sum	48	15	30	21	19	11	25

**APÊNDICE 5.3.3.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de rearing (NR) em camundongos submetidos ao campo aberto.

Parameter				
Table Analyzed	Data 3			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	8,018			
R squared	0,4621			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	16,78			
P value	0,0101			
P value summary	*			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	99,65	6	16,61	
Residual (within columns)	116	56	2,071	
Total	215,7	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 200 vs S	-4,111	8,569	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 25	-2,111	4,4	Yes	*
OEHM 200 vs CIN 50	-1,556	3,242	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 50	-1,111	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 100	-0,8889	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP 1	-0,4444	---	No	ns
DZP 1 vs S	-3,667	7,643	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 25	-1,667	3,474	No	ns
DZP 1 vs CIN 50	-1,111	---	No	ns
DZP 1 vs OEHM 50	-0,6667	---	No	ns
DZP 1 vs OEHM 100	-0,4444	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-3,222	6,716	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 25	-1,222	---	No	ns
OEHM 100 vs CIN 50	-0,6667	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 50	-0,2222	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-3	6,253	Yes	***
OEHM 50 vs OEHM 25	-1	---	No	ns
OEHM 50 vs CIN 50	-0,4444	---	No	ns
CIN 50 vs S	-2,556	5,327	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 25	-0,5556	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-2	4,169	Yes	**

**APÊNDICE 5.4.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de quedas (NQ) em camundongos submetidos ao aparelho *Rota Rod*.

	S	DZP 5	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	0	1	0	0	0	0	0
25% Percentile	0	1	0	0	0	0	0
Median	0	1	0	0	0	0	0
75% Percentile	0	2	0	0	0	0	0
Maximum	0	2	0	0	0	0	1
Mean	0	1,444	0	0	0	0	0,1111
Std. Deviation	0	0,527	0	0	0	0	0,3333
Std. Error	0	0,1757	0	0	0	0	0,1111
Lower 95% CI of mean	0,00E+00	1,039	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	-0,1451
Upper 95% CI of mean	0,00E+00	1,85	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,3673
Sum	0	13	0	0	0	0	1

**APÊNDICE 5.4.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o número de quedas (NQ) em camundongos submetidos ao aparelho *Rota Rod*.

Parameter				
Table Analyzed	Data 2			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	47,33			
R squared	0,8353			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)				
P value				
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	15,78	6	2,63	
Residual (within columns)	3,111	56	0,05556	
Total	18,89	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
S vs DZP 5	-1,444	18,38	Yes	***
S vs CIN 50	-0,1111	1,414	No	ns
S vs OEHM 200	0	---	No	ns
S vs OEHM 100	0	---	No	ns
S vs OEHM 50	0	---	No	ns
S vs OEHM 25	0	---	No	ns
OEHM 25 vs DZP 5	-1,444	18,38	Yes	***
OEHM 25 vs CIN 50	-0,1111	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	0	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 50	0	---	No	ns
OEHM 50 vs DZP 5	-1,444	18,38	Yes	***
OEHM 50 vs CIN 50	-0,1111	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 100	0	---	No	ns
OEHM 100 vs DZP 5	-1,444	18,38	Yes	***
OEHM 100 vs CIN 50	-0,1111	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP 5	-1,444	18,38	Yes	***
OEHM 200 vs CIN 50	-0,1111	---	No	ns
CIN 50 vs DZP 5	-1,333	16,97	Yes	***

**APÊNDICE 5.4.1.3:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o tempo de permanência (TP) em camundongos submetidos ao aparelho *Rota Rod*.

	S	DZP 5	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	60	15	60	60	60	60	57
25% Percentile	60	28	60	60	60	60	60
Median	60	30	60	60	60	60	60
75% Percentile	60	39,5	60	60	60	60	60
Maximum	60	53	60	60	60	60	60
Mean	60	32,44	60	60	60	60	59,67
Std. Deviation	0	10,63	0	0	0	0	1
Std. Error	0	3,544	0	0	0	0	0,3333
Lower 95% CI of mean	60	24,27	60	60	60	60	58,9
Upper 95% CI of mean	60	40,62	60	60	60	60	60,44
Sum	540	292	540	540	540	540	537

**APÊNDICE 5.4.1.4:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o tempo de permanência (TP) em camundongos submetidos ao aparelho *Rota Rod*.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	59,7			
R squared	0,8648			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)				
P value				
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	5835	6	972,5	
Residual (within columns)	912,2	56	16,29	
Total	6747	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
DZP 5 vs OEHM 200	-27,56	20,48	Yes	***
DZP 5 vs OEHM 100	-27,56	20,48	Yes	***
DZP 5 vs OEHM 50	-27,56	20,48	Yes	***
DZP 5 vs OEHM 25	-27,56	20,48	Yes	***
DZP 5 vs S	-27,56	20,48	Yes	***
DZP 5 vs CIN 50	-27,22	20,23	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 200	-0,3333	0,2478	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-0,3333	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 50	-0,3333	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 25	-0,3333	---	No	ns
CIN 50 vs S	-0,3333	---	No	ns
S vs OEHM 200	0	---	No	ns
S vs OEHM 100	0	---	No	ns
S vs OEHM 50	0	---	No	ns
S vs OEHM 25	0	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	0	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 50	0	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 100	0	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	0	---	No	ns

**APÊNDICE 5.5.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Número de Entradas nos Braços Abertos (NEBA) em camundongos submetidos ao LCE.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	3	11	1	1	2	2	1
25% Percentile	3	11,5	2	1,5	2	3	2
Median	4	12	3	3	4	4	2
75% Percentile	4	12,5	4	4,5	5	4	4,5
Maximum	4	13	4	5	5	5	5
Mean	3,556	12	2,778	3,111	3,667	3,667	3
Std. Deviation	0,527	0,7071	1,093	1,537	1,414	0,866	1,5
Std. Error	0,1757	0,2357	0,3643	0,5122	0,4714	0,2887	0,5
Lower 95% CI of mean	3,15	11,46	1,938	1,93	2,58	3,001	1,847
Upper 95% CI of mean	3,961	12,54	3,618	4,292	4,754	4,332	4,153
Sum	32	108	25	28	33	33	27

**APÊNDICE 5.5.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Número de Entradas nos Braços Abertos (NEBA) em camundongos submetidos ao LCE.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	73,87			
R squared	0,8878			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	13,25			
P value	0,0393			
P value summary	*			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	591	6	98,5	
Residual (within columns)	74,67	56	1,333	
Total	665,7	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 25 vs DZP 1	-9,222	23,96	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 200	-0,8889	2,309	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	-0,8889	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-0,7778	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 50	-0,3333	---	No	ns
OEHM 25 vs CIN 50	-0,2222	---	No	ns
CIN 50 vs DZP 1	-9	23,38	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 200	-0,6667	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-0,6667	---	No	ns
CIN 50 vs S	-0,5556	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 50	-0,1111	---	No	ns
OEHM 50 vs DZP 1	-8,889	23,09	Yes	***
OEHM 50 vs OEHM 200	-0,5556	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 100	-0,5556	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-0,4444	---	No	ns
S vs DZP 1	-8,444	21,94	Yes	***
S vs OEHM 200	-0,1111	---	No	ns
S vs OEHM 100	-0,1111	---	No	ns
OEHM 100 vs DZP 1	-8,333	21,65	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 200	0	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP 1	-8,333	21,65	Yes	***

**APÊNDICE 5.5.2.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Número de Entradas nos Braços Fechados (NEBF) em camundongos submetidos ao LCE.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	11	1	9	10	8	7	6
25% Percentile	12	6	9	10	8	8	7
Median	13	10	10	10	10	8	9
75% Percentile	15	11	10	12	11	9	13
Maximum	16	12	10	13	12	9	13
Mean	13,22	8,667	9,556	10,89	9,667	8,222	9,889
Std. Deviation	1,716	3,905	0,527	1,269	1,581	0,6667	2,892
Std. Error	0,572	1,302	0,1757	0,4231	0,527	0,2222	0,9639
Lower 95% CI of mean	11,9	5,665	9,15	9,913	8,451	7,71	7,666
Upper 95% CI of mean	14,54	11,67	9,961	11,86	10,88	8,735	12,11
Sum	119	78	86	98	87	74	89

**APÊNDICE 5.5.2.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Número de Entradas nos Braços Fechados (NEBF) em camundongos submetidos ao LCE.

Parameter				
Table Analyzed	Data 3			
One-way analysis of variance				
P value	0,0002			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	5,496			
R squared	0,3706			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	40,28			
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	147,9	6	24,65	
Residual (within columns)	251,1	56	4,484	
Total	399	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 200 vs S	-5	7,084	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 50	-2,667	3,778	No	ns
OEHM 200 vs CIN 50	-1,667	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 100	-1,444	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 25	-1,333	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP 1	-0,4444	---	No	ns
DZP 1 vs S	-4,556	6,454	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 50	-2,222	---	No	ns
DZP 1 vs CIN 50	-1,222	---	No	ns
DZP 1 vs OEHM 100	-1	---	No	ns
DZP 1 vs OEHM 25	-0,8889	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-3,667	5,195	Yes	**
OEHM 25 vs OEHM 50	-1,333	---	No	ns
OEHM 25 vs CIN 50	-0,3333	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	-0,1111	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-3,556	5,037	Yes	**
OEHM 100 vs OEHM 50	-1,222	---	No	ns
OEHM 100 vs CIN 50	-0,2222	---	No	ns
CIN 50 vs S	-3,333	4,722	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 50	-1	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-2,333	3,306	Yes	*

**APÊNDICE 5.5.2.3:** Análise Teste ‘t’ do efeito do pré-tratamento do OEHM 25 mg/Kg, i.p., vs OEHM 200 mg/Kg, i.p. sobre o Número de Entradas nos Braços Fechados (NEBF) em

Parameter	
Table Analyzed	Data 3
Column C	OEHM 25
vs	vs
Column F	OEHM 200
Unpaired t test	
P value	0,0002
P value summary	***
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=4.707 df=16
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column C	9.556 ± 0.1757 N=9
Mean ± SEM of column F	8.222 ± 0.2222 N=9
Difference between means	1.333 ± 0.2833
95% confidence interval	0.7328 to 1.934
R squared	0,5806
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	1.600, 8, 8
P value	0,5212
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

camundongos submetidos ao LCE.

**APÊNDICE 5.5.3.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Tempo de Permanência nos Braços Abertos (TPBA) em camundongos submetidos ao LCE.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	46	132	15	16	28	35	13
25% Percentile	48	143,5	18	30,5	36,5	51,5	30,5
Median	51	162	20	48	54	59	40
75% Percentile	86,5	216	37	75,5	83	72	88
Maximum	104	267	45	97	105	107	91
Mean	64,89	179,2	26,78	52,67	60,22	63,33	52
Std. Deviation	22,78	46,82	11,1	26,61	26,45	19,96	29,43
Std. Error	7,593	15,61	3,7	8,869	8,817	6,654	9,811
Lower 95% CI of mean	47,38	143,2	18,25	32,21	39,89	47,99	29,38
Upper 95% CI of mean	82,4	215,2	35,31	73,12	80,55	78,68	74,62
Sum	584	1613	241	474	542	570	468

**APÊNDICE 5.5.3.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Tempo de Permanência nos Braços Abertos (TPBA) em camundongos submetidos ao LCE.

Parameter				
Table Analyzed	Data 2			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	27,79			
R squared	0,7486			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	15,67			
P value	0,0157			
P value summary	*			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	131200	6	21860	
Residual (within columns)	44050	56	786,7	
Total	175200	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 25 vs DZP 1	-152,4	16,31	Yes	***
OEHM 25 vs S	-38,11	4,076	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 200	-36,56	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	-33,44	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 50	-25,89	---	No	ns
OEHM 25 vs CIN 50	-25,22	---	No	ns
CIN 50 vs DZP 1	-127,2	13,61	Yes	***
CIN 50 vs S	-12,89	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 200	-11,33	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-8,222	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 50	-0,6667	---	No	ns
OEHM 50 vs DZP 1	-126,6	13,54	Yes	***
OEHM 50 vs S	-12,22	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 200	-10,67	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 100	-7,556	---	No	ns
OEHM 100 vs DZP 1	-119	12,73	Yes	***
OEHM 100 vs S	-4,667	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	-3,111	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP 1	-115,9	12,4	Yes	***
OEHM 200 vs S	-1,556	---	No	ns
S vs DZP 1	-114,3	12,23	Yes	***

**APÊNDICE 5.5.4.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Tempo de Permanência nos Braços Fechados (TPBF) em camundongos submetidos ao LCE.

	S	DZP 1	OEHM 25	OEHM 50	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	179	7	179	174	164	148	162
25% Percentile	184	63,5	188	179,5	184,5	167,5	164
Median	204	95	194	196	194	181	196
75% Percentile	212,5	103,5	203	216,5	210	184	201
Maximum	223	119	224	219	217	197	212
Mean	200,1	82,78	196,3	195,7	195,4	176,3	185
Std. Deviation	15,69	35,03	13,11	17,92	16,84	14,08	20,05
Std. Error	5,229	11,68	4,372	5,974	5,613	4,693	6,683
Lower 95% CI of mean	188,1	55,85	186,3	181,9	182,5	165,5	169,6
Upper 95% CI of mean	212,2	109,7	206,4	209,4	208,4	187,2	200,4
Sum	1801	745	1767	1761	1759	1587	1665

**APÊNDICE 5.5.4.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 50, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre o Tempo de Permanência nos Braços Fechados (TPBF) em camundongos submetidos ao LCE.

Parameter				
Table Analyzed	Data 4			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	38,79			
R squared	0,8061			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	12,17			
P value	0,0582			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	94780	6	15800	
Residual (within columns)	22800	56	407,2	
Total	117600	62		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
DZP 1 vs S	-117,3	17,44	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 25	-113,6	16,88	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 50	-112,9	16,78	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 100	-112,7	16,75	Yes	***
DZP 1 vs CIN 50	-102,2	15,2	Yes	***
DZP 1 vs OEHM 200	-93,56	13,91	Yes	***
OEHM 200 vs S	-23,78	3,535	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 25	-20	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 50	-19,33	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 100	-19,11	---	No	ns
OEHM 200 vs CIN 50	-8,667	---	No	ns
CIN 50 vs S	-15,11	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 25	-11,33	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 50	-10,67	---	No	ns
CIN 50 vs OEHM 100	-10,44	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-4,667	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 25	-0,8889	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 50	-0,2222	---	No	ns
OEHM 50 vs S	-4,444	---	No	ns
OEHM 50 vs OEHM 25	-0,6667	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-3,778	---	No	ns

**APÊNDICE 5.6.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

	S	DZP 2	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9
Minimum	300	105	270	268	220	110
25% Percentile	330	115	290	287	275	130
Median	382	125	300	315	314	170
75% Percentile	435	164	340	340	342	223
Maximum	500	333	400	370	360	345
Mean	383,6	160	315,7	314,3	304,3	189,3
Std. Deviation	68,11	79,25	43,53	34,8	47,39	77,61
Std. Error	25,74	29,95	16,45	13,15	17,91	29,33
Lower 95% CI of mean	320,6	86,71	275,5	282,1	260,5	117,5
Upper 95% CI of mean	446,6	233,3	356	346,5	348,1	261,1
Sum	2685	1120	2210	2200	2130	1325

**APÊNDICE 5.6.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

Parameter				
Table Analyzed	LS			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	6			
F	13,7			
R squared	0,6555			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	6,017			
P value	0,3046			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	254600	5	50920	
Residual (within columns)	133800	36	3716	
Total	388400	41		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
DZP 2 vs S	-223,6	9,704	Yes	***
DZP 2 vs OEHM 25	-155,7	6,759	Yes	***
DZP 2 vs OEHM 100	-154,3	6,696	Yes	***
DZP 2 vs OEHM 200	-144,3	6,262	Yes	***
DZP 2 vs CIN 50	-29,29	1,271	No	ns
CIN 50 vs S	-194,3	8,433	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 25	-126,4	5,487	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 100	-125	5,425	Yes	**
CIN 50 vs OEHM 200	-115	4,991	Yes	**
OEHM 200 vs S	-79,29	3,441	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 25	-11,43	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 100	-10	---	No	ns
OEHM 100 vs S	-69,29	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 25	-1,429	---	No	ns
OEHM 25 vs S	-67,86	---	No	ns

**APÊNDICE 5.6.1.3:** Análise Teste 't' do efeito do pré-tratamento do OEHM (25 mg/Kg, i.p.) vs grupo S, sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

Parameter	
Table Analyzed	LS
Column A	S
vs	vs
Column C	OEHM 25
Unpaired t test	
P value	0,0464
P value summary	*
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=2.221 df=12
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	383.6 ± 25.74 N=7
Mean ± SEM of column C	315.7 ± 16.45 N=7
Difference between means	67.86 ± 30.55
95% confidence interval	1.283 to 134.4
R squared	0,2913
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	2.448, 6, 6
P value	0,3003
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

**APÊNDICE 5.6.1.4:** Análise Teste ‘t’ do efeito do pré-tratamento do OEHM (100 mg/Kg, i.p.) vs grupo S, sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

Parameter	
Table Analyzed	LS
Column A	S
vs	vs
Column D	OEHM 100
Unpaired t test	
P value	0,0337
P value summary	*
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=2.397 df=12
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	383.6 ± 25.74 N=7
Mean ± SEM of column D	314.3 ± 13.15 N=7
Difference between means	69.29 ± 28.91
95% confidence interval	6.293 to 132.3
R squared	0,3237
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	3.830, 6, 6
P value	0,1269
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

**APÊNDICE 5.6.1.5:** Análise Teste ‘t’ do efeito do pré-tratamento do OEHM (200 mg/Kg, i.p.) vs grupo S, sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

Parameter	
Table Analyzed	LS
Column A	S
vs	vs
Column E	OEHM 200
Unpaired t test	
P value	0,0265
P value summary	*
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=2.528 df=12
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	383.6 ± 25.74 N=7
Mean ± SEM of column E	304.3 ± 17.91 N=7
Difference between means	79.29 ± 31.36
95% confidence interval	10.95 to 147.6
R squared	0,3475
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	2.065, 6, 6
P value	0,399
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

**APÊNDICE 5.6.2.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Duração do Sono (DS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

	S	DZP 2	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9
Minimum	2315	3840	2480	2630	3085	5700
25% Percentile	2410	4980	2490	2733	4786	6016
Median	3370	6060	3025	3467	6060	6660
75% Percentile	3437	6120	3450	4035	8310	9355
Maximum	3565	6960	4010	4840	8360	9600
Mean	3005	5614	3056	3521	6046	7392
Std. Deviation	554,4	1010	604	802	1933	1571
Std. Error	209,6	381,9	228,3	303,1	730,7	593,8
Lower 95% CI of mean	2493	4680	2498	2779	4258	5939
Upper 95% CI of mean	3518	6549	3615	4263	7834	8845
Sum	21037	39300	21393	24647	42319	51742

**APÊNDICE 5.6.2.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Duração do Sono (DS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por pentobarbital.

Parameter				
Table Analyzed	DS			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	6			
F	16,55			
R squared	0,6968			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	14,12			
P value	0,0149			
P value summary	*			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	117800000	5	23550000	
Residual (within columns)	51250000	36	1424000	
Total	169000000	41		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
S vs CIN 50	-4386	9,727	Yes	***
S vs OEHM 200	-3040	6,742	Yes	***
S vs DZP 2	-2609	5,785	Yes	**
S vs OEHM 100	-515,7	1,144	No	ns
S vs OEHM 25	-50,86	---	No	ns
OEHM 25 vs CIN 50	-4336	9,614	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 200	-2989	6,629	Yes	***
OEHM 25 vs DZP 2	-2558	5,672	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 100	-464,9	---	No	ns
OEHM 100 vs CIN 50	-3871	8,583	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 200	-2525	5,598	Yes	***
OEHM 100 vs DZP 2	-2093	4,642	Yes	**
DZP 2 vs CIN 50	-1777	3,941	Yes	*
DZP 2 vs OEHM 200	-431,3	0,9563	No	ns
OEHM 200 vs CIN 50	-1346	2,985	Yes	*

**APÊNDICE 5.7.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico.

	S	DZP 2	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200
Number of values	9	9	9	9	9
Minimum	18	17	20	18	13
25% Percentile	19,5	17	21,5	19	13,5
Median	21	18	22	22	15
75% Percentile	22	20	25	24	17
Maximum	24	21	26	25	18
Mean	20,78	18,56	22,89	21,56	15,11
Std. Deviation	1,856	1,509	2,028	2,555	1,9
Std. Error	0,6186	0,5031	0,6759	0,8517	0,6334
Lower 95% CI of mean	19,35	17,4	21,33	19,59	13,65
Upper 95% CI of mean	22,2	19,72	24,45	23,52	16,57
Sum	187	167	206	194	136

**APÊNDICE 5.7.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência do Sono (LS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	5			
F	20,9			
R squared	0,6764			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	2,215			
P value	0,6962			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	334	4	83,5	
Residual (within columns)	159,8	40	3,994	
Total	493,8	44		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 200 vs OEHM 25	-7,778	11,67	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 100	-6,444	9,673	Yes	***
OEHM 200 vs S	-5,667	8,506	Yes	***
OEHM 200 vs DZP 2	-3,444	5,17	Yes	***
DZP 2 vs OEHM 25	-4,333	6,505	Yes	***
DZP 2 vs OEHM 100	-3	4,503	Yes	**
DZP 2 vs S	-2,222	3,336	Yes	*
S vs OEHM 25	-2,111	3,169	No	ns
S vs OEHM 100	-0,7778	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 25	-1,333	---	No	ns

**APÊNDICE 5.7.2.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) sobre a Duração do Sono (DS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico.

	S	DZP 2	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200
Number of values	9	9	9	9	9
Minimum	56	217	54	64	135
25% Percentile	62,5	264,5	57	71,5	152,5
Median	70	292	75	78	160
75% Percentile	86	310	77	113	170
Maximum	95	373	80	133	185
Mean	74,22	290,4	69,11	90,67	160,9
Std. Deviation	13,25	43,61	10,34	24,06	14,04
Std. Error	4,418	14,54	3,446	8,021	4,68
Lower 95% CI of mean	64,03	256,9	61,17	72,17	150,1
Upper 95% CI of mean	84,41	324	77,06	109,2	171,7
Sum	668	2614	622	816	1448

**APÊNDICE 5.7.2.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) sobre a Duração do Sono (DS) em camundongos submetidos ao teste de potencialização do tempo de sono induzido por éter etílico.

Parameter				
Table Analyzed	Data 2			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	5			
F	132,3			
R squared	0,9297			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	21,96			
P value	0,0002			
P value summary	***			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	313300	4	78330	
Residual (within columns)	23690	40	592,1	
Total	337000	44		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 25 vs DZP 2	-221,3	27,29	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 200	-91,78	11,31	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 100	-21,56	2,657	No	ns
OEHM 25 vs S	-5,111	---	No	ns
S vs DZP 2	-216,2	26,66	Yes	***
S vs OEHM 200	-86,67	10,68	Yes	***
S vs OEHM 100	-16,44	---	No	ns
OEHM 100 vs DZP 2	-199,8	24,63	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 200	-70,22	8,657	Yes	***
OEHM 200 vs DZP 2	-129,6	15,97	Yes	***

**APÊNDICE 5.8.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência de 1ª Convulsão (LC) em camundongos submetidos ao teste de convulsões induzidas por PTZ.

	S	DZP	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9
Minimum	75	1800	85	99	161	123
25% Percentile	119	1800	123	128	162	144
Median	150	1800	152	175	231	175
75% Percentile	165,5	1800	157,5	281,5	245,5	263,5
Maximum	170	1800	165	330	256	445
Mean	139,1	1800	139,6	195,2	207,4	211,9
Std. Deviation	31,85	0	26,37	82,78	41,63	100,9
Std. Error	10,62	0	8,789	27,59	13,88	33,65
Lower 95% CI of mean	114,6	1800	119,3	131,6	175,4	134,3
Upper 95% CI of mean	163,6	1800	159,8	258,9	239,4	289,5
Sum	1252	16200	1256	1757	1867	1907

**APÊNDICE 5.8.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência de 1ª Convulsão (LC) em camundongos submetidos ao teste de convulsões induzidas por PTZ.

Parameter				
Table Analyzed	LC			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	6			
F	1158			
R squared	0,9918			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)				
P value				
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	19760000	5	3953000	
Residual (within columns)	163900	48	3414	
Total	19930000	53		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
S vs DZP	-1661	85,27	Yes	***
S vs CIN 50	-72,78	3,737	No	ns
S vs OEHM 200	-68,33	---	No	ns
S vs OEHM 100	-56,11	---	No	ns
S vs OEHM 25	-0,4444	---	No	ns
OEHM 25 vs DZP	-1660	85,25	Yes	***
OEHM 25 vs CIN 50	-72,33	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 200	-67,89	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	-55,67	---	No	ns
OEHM 100 vs DZP	-1605	82,39	Yes	***
OEHM 100 vs CIN 50	-16,67	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	-12,22	---	No	ns
OEHM 200 vs DZP	-1593	81,77	Yes	***
OEHM 200 vs CIN 50	-4,444	---	No	ns
CIN 50 vs DZP	-1588	81,54	Yes	***

**APÊNDICE 5.8.1.3:** Análise Teste 't' do efeito do pré-tratamento do OEHM (200 mg/Kg, i.p.) x S, sobre a Latência de 1ª Convulsão (LC) em camundongos submetidos ao teste de convulsões induzidas por PTZ.

Parameter	
Table Analyzed	LC
Column A	S
vs	vs
Column E	OEHM 200
Unpaired t test	
P value	0,0012
P value summary	**
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=3.911 df=16
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	139.1 ± 10.62 N=9
Mean ± SEM of column E	207.4 ± 13.88 N=9
Difference between means	-68.33 ± 17.47
95% confidence interval	-105.4 to -31.30
R squared	0,4888
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	1.709, 8, 8
P value	0,4653
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

**APÊNDICE 5.8.2.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência de Morte (LM) em camundongos submetidos ao teste de convulsões induzidas por PTZ.

	S	DZP	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50
Number of values	9	9	9	9	9	9
Minimum	194	1800	220	700	562	916
25% Percentile	264	1800	285	752,5	1401	1275
Median	438	1800	439	1200	1800	1800
75% Percentile	488	1800	486,5	1440	1800	1800
Maximum	1193	1800	1210	1560	1800	1800
Mean	466,1	1800	472,4	1100	1574	1585
Std. Deviation	293,7	0	293,1	342,1	462,2	363,1
Std. Error	97,9	0	97,7	114	154,1	121
Lower 95% CI of mean	240,3	1800	247,2	836,6	1219	1306
Upper 95% CI of mean	691,9	1800	697,7	1363	1929	1864
Sum	4195	16200	4252	9896	14164	14265

**APÊNDICE 5.8.2.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) sobre a Latência de Morte (LM) em camundongos submetidos ao teste de convulsões induzidas por PTZ.

Parameter				
Table Analyzed	LM			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	6			
F	29,25			
R squared	0,7529			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)				
P value				
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	15470000	5	3094000	
Residual (within columns)	5077000	48	105800	
Total	20550000	53		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
S vs DZP	-1334	12,3	Yes	***
S vs CIN 50	-1119	10,32	Yes	***
S vs OEHM 200	-1108	10,22	Yes	***
S vs OEHM 100	-633,4	5,843	Yes	***
S vs OEHM 25	-6,333	0,05842	No	ns
OEHM 25 vs DZP	-1328	12,25	Yes	***
OEHM 25 vs CIN 50	-1113	10,26	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 200	-1101	10,16	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 100	-627,1	5,785	Yes	***
OEHM 100 vs DZP	-700,4	6,461	Yes	***
OEHM 100 vs CIN 50	-485,4	4,478	Yes	**
OEHM 100 vs OEHM 200	-474,2	4,374	Yes	**
OEHM 200 vs DZP	-226,2	2,087	No	ns
OEHM 200 vs CIN 50	-11,22	---	No	ns
CIN 50 vs DZP	-215	---	No	ns

**APÊNDICE 5.9.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) isolados e associados ao HALO 0,1 (Haloperidol 0,1 mg/Kg, i.p.), sobre o tempo de imobilidade dos camundongos submetidos ao teste da

	HALO 0,1	HALO 5,0	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50	OEHM 25*	OEHM 100*	OEHM 200*	CIN 50*
Number of values	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	11	128	4	10	14	23	15	27	179	155
25% Percentile	16,5	244,5	4,5	10	23,5	26,5	17,5	78,5	214,5	248,5
Median	25	260	6	11	30	47	24	138	260	266
75% Percentile	35	280,5	7	16,5	39	63,5	35,5	186	285	290
Maximum	122	283	7	26	49	76	124	268	300	300
Mean	34,89	251	5,667	13,78	30,78	47,33	35,11	136,1	251,8	258,4
Std. Deviation	33,85	48,6	1,225	5,333	10,54	19,22	34,16	74,41	43,39	43,32
Std. Error	11,28	16,2	0,4082	1,778	3,515	6,407	11,39	24,8	14,46	14,44
Lower 95% CI of mean	8,869	213,6	4,725	9,678	22,67	32,56	8,851	78,91	218,4	225,1
Upper 95% CI of mean	60,91	288,4	6,608	17,88	38,88	62,11	61,37	193,3	285,1	291,7
Sum	314	2259	51	124	277	426	316	1225	2266	2326

cataplesia induzida por haloperidol.

**APÊNDICE 5.9.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) isolados e associados ao HALO 0,1 (Haloperidol 0,1 mg/Kg, i.p.), sobre o tempo de imobilidade dos camundongos submetidos ao teste da catalepsia induzida por haloperidol.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	10			
F	71,94			
R squared	0,89			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	98,17			
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	937600	9	104200	
Residual (within columns)	115800	80	1448	
Total	1053000	89		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
OEHM 25 vs CIN 50*	-252,8	19,93	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 200*	-246,1	19,4	Yes	***
OEHM 25 vs HALO 5,0	-245,3	19,34	Yes	***
OEHM 25 vs OEHM 100*	-130,4	10,28	Yes	***
OEHM 25 vs CIN 50	-41,67	3,285	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 25*	-29,44	---	No	ns
OEHM 25 vs HALO 0,1	-29,22	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 200	-25,11	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 100	-8,111	---	No	ns
OEHM 100 vs CIN 50*	-244,7	19,29	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 200*	-238	18,76	Yes	***
OEHM 100 vs HALO 5,0	-237,2	18,7	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 100*	-122,3	9,644	Yes	***
OEHM 100 vs CIN 50	-33,56	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 25*	-21,33	---	No	ns
OEHM 100 vs HALO 0,1	-21,11	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 200	-17	---	No	ns
OEHM 200 vs CIN 50*	-227,7	17,95	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 200*	-221	17,42	Yes	***
OEHM 200 vs HALO 5,0	-220,2	17,36	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 100*	-105,3	8,304	Yes	***
OEHM 200 vs CIN 50	-16,56	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 25*	-4,333	---	No	ns
OEHM 200 vs HALO 0,1	-4,111	---	No	ns
HALO 0,1 vs CIN 50*	-223,6	17,62	Yes	***
HALO 0,1 vs OEHM 200*	-216,9	17,1	Yes	***
HALO 0,1 vs HALO 5,0	-216,1	17,04	Yes	***

HALO 0,1 vs OEHM 100*	-101,2	7,98	Yes	***
HALO 0,1 vs CIN 50	-12,44	---	No	ns
HALO 0,1 vs OEHM 25*	-0,2222	---	No	ns
OEHM 25* vs CIN 50*	-223,3	17,61	Yes	***
OEHM 25* vs OEHM 200*	-216,7	17,08	Yes	***
OEHM 25* vs HALO 5,0	-215,9	17,02	Yes	***
OEHM 25* vs OEHM 100*	-101	7,962	Yes	***
OEHM 25* vs CIN 50	-12,22	---	No	ns
CIN 50 vs CIN 50*	-211,1	16,64	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 200*	-204,4	16,12	Yes	***
CIN 50 vs HALO 5,0	-203,7	16,06	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 100*	-88,78	6,999	Yes	***
OEHM 100* vs CIN 50*	-122,3	9,644	Yes	***
OEHM 100* vs OEHM 200*	-115,7	9,119	Yes	***
OEHM 100* vs HALO 5,0	-114,9	9,057	Yes	***
HALO 5,0 vs CIN 50*	-7,444	0,5869	No	ns
HALO 5,0 vs OEHM 200*	-0,7778	---	No	ns
OEHM 200* vs CIN 50*	-6,667	---	No	ns

**APÊNDICE 5.10.1.1:** Coluna estatística do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) isolados e associados a CETA 20 (Cetamina 20 mg/Kg,

i.p.), sobre o número de cruzamentos (NC) dos camundongos submetidos ao teste de hipercinesia induzida por cetamina.

	S	CET 20	HALO 0,2	OEHM 25	OEHM 100	OEHM 200	CIN 50	HALO 0,2*	OEHM 25*	OEHM 100*	OEHM 200*	CIN 50*
Number of values	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Minimum	137	310	23	171	101	89	85	8	298	166	172	35
25% Percentile	164	320	26,5	180,5	109,5	101	95	9,5	311,5	179	180,5	168
Median	181	335	37	195	119	121	111	14	333	191	191	178
75% Percentile	208,5	361,5	49	222	132	129,5	124,5	61	391	217,5	210,5	198,5
Maximum	219	382	56	237	149	135	131	89	398	221	221	222
Mean	183,6	340,6	38,22	200,6	120,7	115,6	109,7	31,22	345,2	195,4	194,8	170,3
Std. Deviation	26,71	24,4	12,13	22,85	15,07	15,83	15,7	33,2	38,7	19,78	16,63	53,85
Std. Error	8,902	8,134	4,044	7,616	5,022	5,276	5,233	11,07	12,9	6,594	5,542	17,95
Lower 95% CI of mean	163	321,8	28,9	183	109,1	103,4	97,6	5,7	315,5	180,2	182	128,9
Upper 95% CI of mean	204,1	359,3	47,55	218,1	132,2	127,7	121,7	56,74	375	210,6	207,6	211,7
Sum	1652	3065	344	1805	1086	1040	987	281	3107	1759	1753	1533

**APÊNDICE 5.10.1.2:** Análise ANOVA do efeito do OEHM (25, 100 e 200 mg/Kg, i.p.) e CIN 50 (1,8-cineol 50 mg/Kg, i.p.) isolados e associados a CETA 20 (Cetamina 20 mg/Kg,

i.p.), sobre o número de cruzamentos (NC) dos camundongos submetidos ao teste de hipercinesia induzida por cetamina.

Parameter				
Table Analyzed	Data 1			
One-way analysis of variance				
P value	< 0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	12			
F	119,4			
R squared	0,9319			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	36,13			
P value	0,0002			
P value summary	***			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	970500	11	88230	
Residual (within columns)	70960	96	739,2	
Total	1041000	107		
Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
HALO 0,2* vs OEHM 25*	-314	34,65	Yes	***
HALO 0,2* vs CET 20	-309,3	34,13	Yes	***
HALO 0,2* vs OEHM 25	-169,3	18,69	Yes	***
HALO 0,2* vs OEHM 100*	-164,2	18,12	Yes	***
HALO 0,2* vs OEHM 200*	-163,6	18,05	Yes	***
HALO 0,2* vs S	-152,3	16,81	Yes	***
HALO 0,2* vs CIN 50*	-139,1	15,35	Yes	***
HALO 0,2* vs OEHM 100	-89,44	9,87	Yes	***
HALO 0,2* vs OEHM 200	-84,33	9,306	Yes	***
HALO 0,2* vs CIN 50	-78,44	8,656	Yes	***
HALO 0,2* vs HALO 0,2	-7	0,7724	No	ns
HALO 0,2 vs OEHM 25*	-307	33,88	Yes	***
HALO 0,2 vs CET 20	-302,3	33,36	Yes	***
HALO 0,2 vs OEHM 25	-162,3	17,91	Yes	***
HALO 0,2 vs OEHM 100*	-157,2	17,35	Yes	***
HALO 0,2 vs OEHM 200*	-156,6	17,28	Yes	***
HALO 0,2 vs S	-145,3	16,04	Yes	***
HALO 0,2 vs CIN 50*	-132,1	14,58	Yes	***
HALO 0,2 vs OEHM 100	-82,44	9,097	Yes	***
HALO 0,2 vs OEHM 200	-77,33	8,533	Yes	***
HALO 0,2 vs CIN 50	-71,44	7,884	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 25*	-235,6	25,99	Yes	***
CIN 50 vs CET 20	-230,9	25,48	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 25	-90,89	10,03	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 100*	-85,78	9,465	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 200*	-85,11	9,392	Yes	***
CIN 50 vs S	-73,89	8,153	Yes	***

CIN 50 vs CIN 50*	-60,67	6,694	Yes	***
CIN 50 vs OEHM 100	-11	1,214	No	ns
CIN 50 vs OEHM 200	-5,889	---	No	ns
OEHM 200 vs OEHM 25*	-229,7	25,34	Yes	***
OEHM 200 vs CET 20	-225	24,83	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 25	-85	9,379	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 100*	-79,89	8,815	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 200*	-79,22	8,742	Yes	***
OEHM 200 vs S	-68	7,503	Yes	***
OEHM 200 vs CIN 50*	-54,78	6,044	Yes	***
OEHM 200 vs OEHM 100	-5,111	---	No	ns
OEHM 100 vs OEHM 25*	-224,6	24,78	Yes	***
OEHM 100 vs CET 20	-219,9	24,26	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 25	-79,89	8,815	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 100*	-74,78	8,251	Yes	***
OEHM 100 vs OEHM 200*	-74,11	8,178	Yes	***
OEHM 100 vs S	-62,89	6,939	Yes	***
OEHM 100 vs CIN 50*	-49,67	5,48	Yes	***
CIN 50* vs OEHM 25*	-174,9	19,3	Yes	***
CIN 50* vs CET 20	-170,2	18,78	Yes	***
CIN 50* vs OEHM 25	-30,22	3,335	No	ns
CIN 50* vs OEHM 100*	-25,11	---	No	ns
CIN 50* vs OEHM 200*	-24,44	---	No	ns
CIN 50* vs S	-13,22	---	No	ns
S vs OEHM 25*	-161,7	17,84	Yes	***
S vs CET 20	-157	17,32	Yes	***
S vs OEHM 25	-17	---	No	ns
S vs OEHM 100*	-11,89	---	No	ns
S vs OEHM 200*	-11,22	---	No	ns
OEHM 200* vs OEHM 25*	-150,4	16,6	Yes	***
OEHM 200* vs CET 20	-145,8	16,09	Yes	***
OEHM 200* vs OEHM 25	-5,778	---	No	ns
OEHM 200* vs OEHM 100*	-0,6667	---	No	ns
OEHM 100* vs OEHM 25*	-149,8	16,53	Yes	***
OEHM 100* vs CET 20	-145,1	16,01	Yes	***
OEHM 100* vs OEHM 25	-5,111	---	No	ns
OEHM 25 vs OEHM 25*	-144,7	15,96	Yes	***
OEHM 25 vs CET 20	-140	15,45	Yes	***
CET 20 vs OEHM 25*	-4,667	0,5149	No	ns