

Fronteiras das ciências da saúde

Tópicos atuais e perspectivas

Volume I

Aris Verdecia Peña
Organizadora



2023

Aris Verdecia Peña
Organizadora

**Fronteiras das ciências da saúde:
tópicos atuais e perspectivas
Volume I**



Pantanal Editora

2023

Copyright© Pantanal Editora

Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo

Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera e Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora. **Diagramação e Arte:** A editora. **Imagens de capa e contracapa:** Canva.com. **Revisão:** O(s) autor(es), organizador(es) e a editora.

Conselho Editorial

Grau acadêmico e Nome

Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos
Profª. MSc. Adriana Flávia Neu
Profª. Dra. Allys Ferrer Dubois
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior
Profª. MSc. Aris Verdecia Peña
Profª. Arisleidis Chapman Verdecia
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva
Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo
Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu
Prof. Dr. Carlos Nick
Prof. Dr. Claudio Silveira Maia
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos
Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva
Profª. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos
Prof. MSc. David Chacon Alvarez
Prof. Dr. Denis Silva Nogueira
Profª. Dra. Denise Silva Nogueira
Profª. Dra. Dennyura Oliveira Galvão
Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves
Prof. Me. Ernane Rosa Martins
Prof. Dr. Fábio Steiner
Prof. Dr. Fabiano dos Santos Souza
Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez
Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles
Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira
Prof. MSc. Javier Revilla Armesto
Prof. MSc. João Camilo Sevilla
Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales
Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski
Prof. MSc. Lucas R. Oliveira
Profª. Dra. Keyla Christina Almeida Portela
Prof. Dr. Leandro Argente-Martínez
Profª. MSc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann
Prof. MSc. Marcos Pisarski Júnior
Prof. Dr. Marcos Pereira dos Santos
Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla
Profª. MSc. Mary Jose Almeida Pereira
Profª. MSc. Núbia Flávia Oliveira Mendes
Profª. MSc. Nila Luciana Vilhena Madureira
Profª. Dra. Patrícia Maurer
Profª. Dra. Queila Pahim da Silva
Prof. Dr. Rafael Chapman Auty
Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke
Prof. Dr. Raphael Reis da Silva
Prof. Dr. Renato Jaqueto Goes
Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo (*In Memoriam*)
Profª. Dra. Sylvana Karla da Silva de Lemos Santos
MSc. Tayronne de Almeida Rodrigues
Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca
Prof. MSc. Wesclen Vilar Nogueira
Profª. Dra. Yilan Fung Boix
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme

Instituição

OAB/PB
Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
UO (Cuba)
IF SUDESTE MG
Facultad de Medicina (Cuba)
ISCM (Cuba)
UFESSPA
UEA
UNEMAT
UFV
AJES
UFGD
UEMS
IFPA
UNICENTRO
IFMT
UFMG
URCA
ISEPAM-FAETEC
IFG
UEMS
UFF
(Colômbia)
UNAM (Peru)
IFRR
UCG (México)
Rede Municipal de Niterói (RJ)
UNMSM (Peru)
UFMT
SED Mato Grosso do Sul
IFPR
Tec-NM (México)
Consultório em Santa Maria
UFJF
UEG
FAQ
UNAM (Peru)
SEDUC/PA
IFB
IFPA
UNIPAMPA
IFB
UO (Cuba)
UFMS
UFPI
UFG
UEMA
IFB
UFPI
FURG
UO (Cuba)
UFT

Conselho Técnico Científico
- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Catalogação na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

F935

Fronteiras das ciências da saúde: tópicos atuais e perspectivas - Volume I / Aris Verdecia Peña (Organização). – Nova Xavantina-MT: Pantanal, 2023.
56p. ; il.

Livro em PDF

ISBN 978-65-85756-16-7

DOI <https://doi.org/10.46420/9786585756167>

1. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia (Organização). II. Título.

CDD 613

Índice para catálogo sistemático

I. Saúde



Nossos e-books são de acesso público e gratuito e seu download e compartilhamento são permitidos, mas solicitamos que sejam dados os devidos créditos à Pantanal Editora e também aos organizadores e autores. Entretanto, não é permitida a utilização dos e-books para fins comerciais, exceto com autorização expressa dos autores com a concordância da Pantanal Editora.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

Apresentação

A coletânea **Fronteiras das Ciências da Saúde: Tópicos Atuais Perspectivas – Volume I**, apresenta um compêndio de três capítulos cujas pesquisas se debruçaram sobre o tema ansiedade, e um capítulo sobre reconhecimento de arritmias cardíacas.

A ansiedade é hoje um dos sintomas mais frequentes nas consultas na maioria dos centros de saúde. Um fenômeno multicausal que envolve pacientes, independente da idade, mas tem uma frequência mais acentuada entres jovens e adultos.

Depois da pandemia de Covid-19, dos fenômenos climáticos extremos, das guerras e das crises globais, muitas pessoas têm experimentado ansiedade com todas estas ameaças, o que pode acarretar no desenvolvimento de doenças graves, podendo até levar a morte.

Nesta nova coletânea os(as) autores(as) discutem alguns medicamentos acessíveis da medicina tradicional, que podem efetivamente combater e atenuar os efeitos da ansiedade. Entretanto, é importante lembrar da avaliação do paciente pela psicologia, pela psiquiatria e seu posterior acompanhamento para terapias de grupo, terapias de casal, terapias familiares a fim de tentar resolver os problemas ou pelo menos saber enfrentá-los e poder canalizá-los.

Além das discussões acima mencionadas, no quarto capítulo o autor descreve uma nova metodologia matemático/computacional para o reconhecimento de arritmias cardíacas. Um assunto muito importante, já que problemas cardíacos estão entre as principais causas de óbitos no mundo.

Agradecemos a todos os autores por suas contribuições e esperamos que os leitores usufruam de uma boa leitura.

A organizadora


Sumário

Apresentação	4
Capítulo I.....	6
Avaliação do potencial antidepressivo do látex de <i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de nado forçado.....	6
Capítulo II	19
Avaliação do potencial antidepressivo e ansiolítico do látex de <i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de campo aberto.....	19
Capítulo III.....	31
Avaliação do potencial ansiolítico do látex de <i>himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de labirinto em cruz elevado.....	31
Capítulo IV	40
Decomposição em Valores Singulares em Multirresolução na Classificação de Arritmias Cardíacas .	40
Índice Remissivo	55
Sobre a organizadora	56

Avaliação do potencial antidepressivo do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de nado forçado

Recebido em: 06/10/2023

Aceito em: 26/10/2023

 10.46420/9786585756167cap1

Etiênia Sheila Costa Ribeiro 

Ana Luiza Maciel Rodrigues 


Samya de Araújo Neves 

Fernando Gomes Figueredo 

Francisca de Cacia Fernandes Fernandes 

Sheila Ulisses Paiva 

Gita Soares de Alencar Ramalho 

Sheyla Cristiane Xenofonte de Almeida 

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição frequentemente encontrada, porém significativa, que perturba o cotidiano, o desempenho de atividades laborais, o sono, o estudo, a alimentação e a capacidade de aproveitar a vida. Sua origem está associada a uma interação complexa de influências genéticas, biológicas, ambientais e psicológicas (Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 2020). Os transtornos depressivos englobam o transtorno disruptivo da desregulação do humor, o transtorno de depressão maior (que inclui episódio depressivo maior), o transtorno depressivo persistente, o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, o transtorno depressivo secundário a outra condição médica, além de categorias adicionais especificadas e não especificadas de transtorno depressivo. Em todos esses casos, uma característica comum é a presença de estado de humor caracterizado por tristeza, vazio ou irritabilidade, juntamente com alterações associadas que têm um impacto significativo na capacidade funcional do indivíduo. As distinções entre esses transtornos se baseiam em considerações relacionadas à duração, ao momento e à presunção da causa subjacente (American Psychiatric Association (APA), 2022).

A depressão é uma questão abrangente de saúde mental que impacta indivíduos de diversas faixas etárias, gêneros e grupos étnicos. Conforme dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é calculado que mais de 264 milhões de pessoas no mundo são afetadas por esse transtorno, o que equivale a cerca de 4,4% da população mundial (World Health Organization (WHO), 2017). Conforme os resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, conduzida pelo Ministério da Saúde em colaboração com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a prevalência de diagnóstico de depressão ao longo da vida entre adultos brasileiros é estimada em 7,6%. É importante observar que

essa condição apresenta uma maior incidência em mulheres, atingindo 10,9% delas, em contraste com 4,8% dos homens (Pessanha, 2020).

No contexto da fisiopatologia da depressão, é relevante destacar o papel dos neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC), pois desempenham uma função crucial na regulação e manutenção dos estados de humor. Dessa forma, é amplamente reconhecido que qualquer desequilíbrio nessas substâncias pode estar associado aos casos de depressão (Nunes, 2004).

A principal hipótese envolvendo os neurotransmissores cerebrais baseia-se nas monoaminas: catecolaminas (dopamina – DA e noradrenalina – NA) e indolamina (serotonina – 5-HT). Esta hipótese fundamenta-se no conceito da deficiência das aminas biogênicas, notadamente DA, NA, e 5HT, como a razão das depressões. A primeira hipótese aminérgica descrita por Schildkraut (1965) e Bunney e Davis (1965) foi denominada hipótese catecolaminérgica, pois sugeria que a depressão estaria associada a um déficit das catecolaminas, principalmente a NA. Em seguida surgiu a hipótese serotoninérgica, de Van Praag e Korf (1971), que teve grande avanço com o desenvolvimento da classe dos antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS). Por fim, a hipótese dopaminérgica de Willner (1990), adveio devido à implicação da DA nos fenômenos de recompensa cerebral, estando envolvida na fisiopatologia da anedonia, e de estudos demonstrando que o uso continuado de antidepressivos tricíclicos (ADTs) aumenta a resposta comportamental à DA injetada no núcleo accumbens, que age como interface entre o sistema motor e o sistema límbico. Tais hipóteses foram fundamentadas com a posterior compreensão sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase (MAO), que agem aumentando as concentrações das monoaminas nas fendas sinápticas cerebrais (Stahl, 1998; Graeff; Brandão, 1993; Leonard, 1997).

Estima-se que o cérebro humano contenha uma diversidade de tipos de neurotransmissores, porém, até o presente momento, apenas um número limitado foi devidamente identificado. Os neurotransmissores que atualmente se destacam em termos de relevância e que têm sido extensivamente estudados estão intrinsecamente associados ao funcionamento cerebral durante a depressão, conforme discutido por Silva (2016). Dentre esses neurotransmissores, destacam-se as aminas biogênicas, incluindo a serotonina (5-HT), cuja redução está associada a estados de ansiedade, obsessão e compulsão. Além disso, a noradrenalina (NA) tem uma relação direta com a perda de energia e interesse pela vida quando seus níveis diminuem, enquanto a dopamina (DA) desempenha um papel crucial na atenção, motivação e na capacidade de experimentar prazer, sendo que sua diminuição está correlacionada com a perda dessas funções (Araújo et al., 2020).

Para reforçar a hipótese das monoaminas, várias outras evidências surgiram: (1) drogas, como a reserpina, que depletam neurotransmissores monoaminérgicos são capazes de induzir estados depressivos; (2) precursores da 5-HT: L-triptofano e 5-hidroxi-triptofano apresentam efeito antidepressivo moderado; (3) estudos relataram anormalidades nos metabólitos das aminas biogênicas, como o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), o ácido homovanílico (HVA) e 3-metoxi-4-

hidroxifenilglicol (MHPG) no sangue, urina e líquor de pacientes deprimidos; (4) a redução da concentração de 5-HT e de seu principal metabólito (5-HIAA) é observada no cérebro de vítimas que cometeram suicídio e no líquor de pacientes deprimidos; (5) a carência aguda de triptofano causou recidiva em 80% dos pacientes deprimidos tratados com sucesso com os antidepressivos da classe dos ISRS (Kaplan, Sadock & Grebb, 1994; Graeff & Brandão, 1993).

O interesse a respeito da provável relevância dos receptores na fisiopatologia da depressão surgiu a partir dos seguintes achados: (1) a depleção de monoaminas provoca um aumento compensatório do número de receptores pós-sinápticos (o que, na psicofarmacologia, recebe a denominação de *up-regulation*); (2) estudos *post mortem*, em cérebros de pacientes suicidas encontraram um acréscimo no número de receptores 5HT₂ no córtex frontal; (3) a ativação de alguns subtipos do mesmo receptor provoca efeitos diversos e até mesmo opostos, como no caso dos receptores 5HT₂ e 5HT_{1A} (Stahl, 1998; Graeff & Brandão, 1993; Willner, 1990).

A implicação dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e dos receptores dopaminérgicos D₁, também é bastante pressuposta, estes últimos podendo se apresentar hipoativos na depressão, com a possibilidade da via dopaminérgica mesolímbica encontrar-se hipofuncionante nesta condição. Com menos evidência, mas também sob investigação, estão os receptores da acetilcolina, alguns receptores opióides endógenos e os receptores GABA_B, entre outros (Kaplan et al., 1994; Talbott, Hales & Yudofsky, 1992).

Até a década de 1980 havia duas classes de antidepressivos, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAO). Embora muito eficazes, apresentavam efeitos colaterais indesejáveis causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica e eram potencialmente letais em casos de superdosagem (Kessel, 1995). Nas décadas finais do século XX surgiram novas classes a partir da pesquisa de moléculas desprovidas dos efeitos colaterais dos heterocíclicos. Eles diferem dos clássicos ADTs e IMAO irreversíveis, pela seletividade farmacológica, modificando e atenuando os efeitos colaterais (Stahl, 1998).

Desta forma, são apresentadas quatro principais classes de antidepressivos. A primeira compreende os antidepressivos de primeira geração, os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Na classe de segunda geração encontram-se os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). E por último encontram-se medicamentos atípicos com mecanismos de ação únicos tais como a trazodona (inibidor seletivo da recaptação de serotonina e antagonista α_2), a bupropiona (inibidor da recaptação de catecolaminas) e a reboxetina (inibidor seletivos da recaptação de noradrenalina) (Accattini & Papine, 2007).

A utilização da fitoterapia, que envolve o uso terapêutico de plantas, está ganhando crescente destaque no contexto da Política Nacional de Saúde (PNS). A incorporação da fitoterapia como modalidade de tratamento não apenas expande o leque de opções terapêuticas acessíveis aos profissionais de saúde, mas também representa uma reintegração de abordagens tradicionais. Isso inclui a integração

de conhecimentos científicos e populares, juntamente com suas respectivas perspectivas sobre a natureza das doenças e os métodos terapêuticos aplicados (Ribeiro, 2019).

Na atualidade, diversos tipos de fitoterápicos com propriedades antidepressivas são reconhecidos, tais como *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Melissa officinalis*, *Ginkgo biloba*, *Rhodiola rosea*, *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) e *Piper methysticum* (Kava-kava). Esses medicamentos ganham destaque significativo no tratamento de distúrbios como ansiedade e depressão, respaldados por numerosos estudos clínicos que atestam sua eficácia (Marques, de Oliveira & Macedo, 2019).

Prospecções fitoquímicas têm revelado a diversidade de compostos contidos na espécie *Himatanthus drasticus*. Em uma análise centrada na fração hexânica das folhas, foi possível identificar os principais constituintes, que consistem nos triterpenos β -amirina, acetato de lupeol e cinamato de lupeol. (Moraga, 2006). Através de uma investigação adicional sobre a fração lipídica do extrato etanólico das folhas, conduzida por Santos (2004), foi possível identificar a presença de ésteres metílicos derivados dos ácidos graxos undecanóico, hexadecanóico, 9,12-octadecenóico, 9-octadecenóico, octadecanóico, eicosanóico e octanóico. Além disso, foi detectada a presença dos compostos triterpeno lupeol e dos esteroides β -sitosterol e estigmasterol. Os ensaios fitoquímicos realizados com o extrato metanólico das folhas permitiram a identificação de componentes químicos, incluindo o triterpeno β -amirina, bem como os flavonoides rutina, quercetina, protoantocianidrina e leucoantocianidrina, conforme relatado por Sousa (2009).

A espécie *H. drasticus* (Mart.) Plumel, conforme destacado por Almeida, Monteiro, Costa & Viana (2017), exibe uma composição química que engloba iridóides, triterpenos, flavonoides, alcaloides, taninos, cumarinas, saponinas, esteróis e minerais. Especificamente, o látex da espécie *H. drasticus* contém compostos bioativos, como esteróides, saponinas, terpenos, triterpenos e açúcares redutores, como observado nos estudos de Moura (2016). Os triterpenos encontrados no látex pertencem à classe dos terpenos que são compostos por um total de 30 átomos de carbono, resultantes da concatenação de duas cadeias de C15. Cada uma dessas cadeias é formada por três unidades isoprênicas, que estão conectadas na orientação cabeça-cauda (Croteau, Kutchan & Lewis, 2000).

Neste contexto, o látex da janaguba se destaca como um produto natural que contém uma variedade de metabólitos secundários, e entre essas substâncias, a α -amirina, β -amirina e Lupeol demonstram propriedades antidepressivas (Spessoto Ferreira, Crotti, Silva, & Cunha 2003)

O objetivo da presente pesquisa foi avaliar o possível potencial antidepressivo do látex da janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel) coletado na Chapada do Araripe, Município de Crato, CE, e da fração isolada, denominada FJNB (Fração Janaguba n-Butanólica).

METODOLOGIA

As análises químicas foram realizadas no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) do Departamento de Química Biológica da Universidade Regional do Cariri (URCA). A coleta do látex,

extração da fração FJNB, análises espectroscópicas e análise por cromatografia em camada delgada foram descritas em De-Almeida et al. (2019).

Segundo a autora, o látex da janaguba (*Himantus drasticus* (Mart.) Plumel) foi coletado na Chapada do Araripe, Município de Crato, CE. Uma suspensão aquosa foi preparada utilizando 300 mL do látex em 1200 mL de água destilada. Após agitação, a mistura foi filtrada e centrifugada (3000 rpm por 5 min). O sobrenadante foi particionado com 150 mL (3 x 50 mL) de cada um dos solventes: hexano, clorofórmio e acetato de etila. As frações obtidas foram concentradas sob pressão reduzida (15 mm Hg) em evaporador rotativo, oferecendo rendimentos de 0,53g; 0,13g e 0,30g para hexano, clorofórmio e acetato de etila, respectivamente.

O resíduo sólido da centrifugação foi tratado com 400 mL de n-butanol para separação da mistura polimérica (borracha), sendo a solução n-butanólica particionada com clorofórmio (1:1) em 3 x 100 mL. A fração clorofórmica foi filtrada em sulfato de sódio (Na_2SO_4) e concentrada em evaporador rotativo fornecendo um material sólido que após suspensão em acetona (3 x de 100 mL) e destilação resultou em um pó branco, solúvel em piridina, com rendimento de 3,54 g, denominada FJNB (Fração janaguba n-butanólica) (Figura 1). O seu perfil cromatográfico obtido em CCD (Cromatografia em Camada Delgada) mostrou uma única mancha.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura foram obtidos em espectrômetro *Brüker* modelo Avance DRX-500 (CENAUREMN – UFC), operando respectivamente a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C), utilizando Piridina como solvente e Trimetilsilano como padrão interno para os deslocamentos químicos, caracterizou uma mistura de triterpenos de esqueletos ursano, lupano e oleano, denominados α,β -amirina e lupeol.

A análise por Cromatografia em Camada Delgada foi realizada em placas de alumínio pré-revestidas com sílica gel (sílica gel 60 F254, 20 x 20 cm, 1 mm de espessura, da *Merck*). A mistura dos compostos foi visualizada por detecção no ultravioleta e/ou pulverização com solução de vanilina/ácido perclórico/etanol, seguido por aquecimento em chapa aquecedora, bem como com reagente de *Dragendorff*.

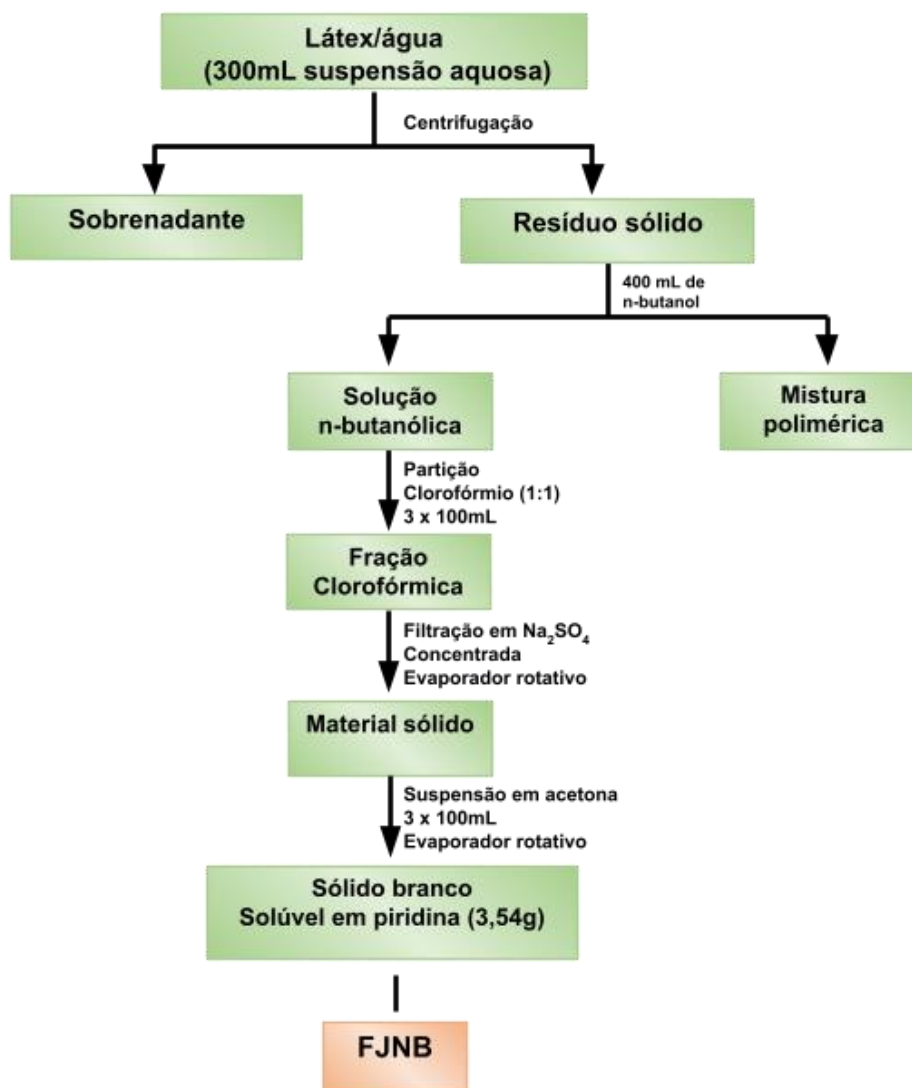


Figura 1. Fluxograma da obtenção da FJNB. Fonte: Arquivo pessoal.

Animais

Ratos machos *Ratus norvegicus*, var. albinus da linhagem Wistar adultos (250-300g) e camundongos machos *Mus musculus* adultos da linhagem Swiss (25 ± 5 g) foram obtidos do Biotério da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Brasil. Os animais foram alojados em caixas (6 animais/caixa), a temperatura $24 \pm 2^\circ\text{C}$, sob condições de ciclo de claro/escuro 12h/12h e tiveram livre acesso a dieta padrão (Purina Chow) e água potável ad libitum. Eles foram privados de alimento por 8h antes dos experimentos, com exceção de água potável. Os animais foram tratados de acordo com a legislação vigente e no Guia do National Institute of Health (NIH/USA) para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

Protocolo experimental animal

Todos os testes e modelos experimentais foram realizados em sala devidamente isolada com temperatura constante ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) e iluminação de pouca intensidade, onde os animais foram previamente acondicionados (24h antes). O látex foi diluído em água destilada com DMSO (Dimetilsulfóxido) e a FJNB foi diluída em água destilada com Tween 80. Os animais foram tratados com doses que variaram de 1 a 200 mg/kg, veículo (água destilada com DMSO ou Tween 80) e droga padrão imipramina (25 mg kg^{-1}) (controle positivo), via oral.

O volume administrado não excedeu 0,1 mL/10 g de peso corporal e, para manter o volume constante, ajustaram-se as concentrações da solução de acordo com a dose e peso dos animais. Procedidos sessenta minutos após cada tratamento, as cobaias foram submetidas aos experimentos de nado forçado.

Nado Forçado

O modelo do nado forçado foi realizado utilizando cilindros de acrílico transparente, medindo 18 cm de altura e 14 cm de diâmetro, com volume total de 2 L, contendo 1,5 L de água a 27°C (Figura 2). Para este teste, os animais foram divididos em grupos ($n=6$) e tratados via oral com veículo (água destilada + 2% de Tween 80), imipramina (25 mg kg^{-1}) e FJNB (25, 50 e 100 mg kg^{-1}). Após 60 minutos, cada animal foi colocado para nadar individualmente no cilindro por 5 minutos, tempo durante o qual foi observado o tempo de imobilidade (em segundos), parâmetro utilizado para avaliar o efeito da droga neste teste experimental (Porsolt, Anton, Blavet & Jalfre, 1978).



Figura 2. Aparelho para teste de Nado Forçado. Fonte: desenho de Felisberto Farias Santos (Santos, 2015). Fonte: Arquivo pessoal.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri, sob parecer de processo nº 0070/2013.2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se não haver ação antidepressiva do látex de *H. drasticus*, administrado nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg kg⁻¹ em ratos, avaliada por este modelo, visto que seu tempo de imobilidade não foi alterado, mostrando-se semelhante ao controle (Figura 3).

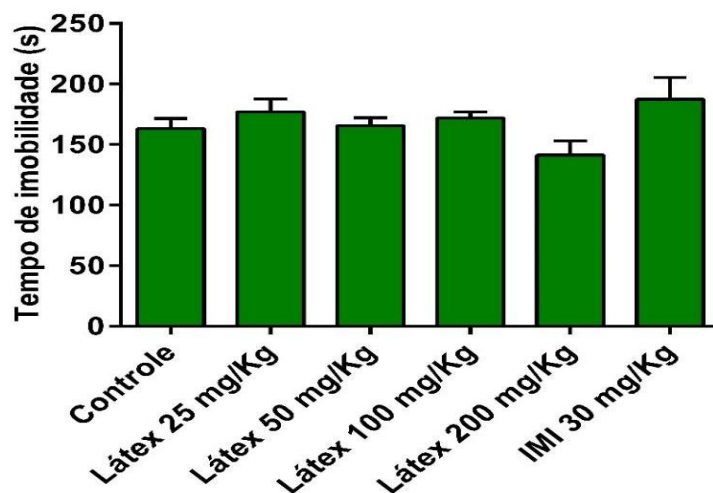


Figura 3. Ação do látex de *H. drasticus* (Mart) Plumel sobre o tempo de imobilidade no nado forçado em ratos. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao tempo de imobilidade de ratos. Controle: 1% de DMSO em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). Fonte: Arquivo pessoal.

O teste de nado forçado avalia a atividade antidepressiva das substâncias testadas, em que um tempo de imobilidade menor apresentado pelo animal, após sua suspensão na água, indica ação antidepressiva da droga a qual esse animal foi tratado. Esses parâmetros são baseados no fato de que, ao se deparar em uma situação de risco inevitável, o animal tende a manter movimentos de nado contínuos com intuito de escapar da situação. Após um certo período, este animal tenderá a aumentar sua imobilidade sendo interpretada como instintos de tristeza e fadiga (Gilbert & Allan, 1998; Steru et al., 1985; Porsolt et al., 1978; Porsolt et al., 1977). As drogas de ação antidepressiva provocam um aumento no tempo de nado, com conseqüente redução no tempo de imobilidade (Porsolt et al., 1978; Porsolt, et al., 1977).

Observou-se, no presente estudo, que o látex de *H. drasticus* não apresenta ação antidepressiva pela avaliação no teste de nado forçado, corroborando com o efeito observado por Santos (2013). Porém, foi constatado em estudos prévios, que a mistura de α,β -amirina (AMY) apresentou atividade antidepressiva neste modelo testado (Aragão et al, 2006).

Segundo Aragão et al. (2006), analisando testes de campo aberto, labirinto em cruz elevado, rota rod, natação forçada e tempo de sono induzido por pentobarbital, elaborados em camundongos, foram

evidenciados os efeitos sedativos, ansiolíticos e antidepressivos demonstrados pela mistura de AMY, que possivelmente envolve tanto o sistema GABAérgico quanto o noradrenérgico.

Formado por apenas 13 espécies encontradas na América Central e do Sul, o gênero *Himatanthus* é usado popularmente contra inflamações, como artrites e gastrites, além de helmintos, tumores e veneno de cobra (Lima et al., 2010; Soares et al., 2016). A espécie *H. drasticus*, conhecida como janaguba ou janaúba, representa grande relevância econômica, estando distribuída por praticamente todo o território brasileiro (Baldauf & Maës dos Santos, 2013; De-Freitas Rocha et al., 2020).

Apesar dos resultados obtidos no presente estudo, atualmente há um crescimento na busca de fármacos alternativos, seja para tratamento de transtornos mentais ou doenças infecciosas, já existindo diversos antidepressivos fitoterápicos. Dentre elas, destacam-se o *Hypericum perforatum* L e a *Valeriana officinalis*. Estudos clínicos indicam que ambas as plantas possuem propriedades que podem auxiliar no tratamento de depressões leves e moderadas, apresentando eficácia comparável a medicamentos convencionais.

A *Hypericum perforatum* L (erva-de-São-João) é uma planta medicinal que exhibe propriedades psicotrópicas reconhecidas. Estudos clínicos indicam que, em casos de depressões leves a moderadas, sua eficácia terapêutica é comparável à dos medicamentos convencionais (Rodrigues, 2006; Walzberg, 2010).

Segundo a literatura, o *Hypericum perforatum* atua na inibição das enzimas MAO (Monoamina Oxidase) e COMT (Catecol O-Metiltransferase), na modulação da receptação de GABA (Ácido gama-aminobutírico), na regulação da produção de citocinas (com supressão da expressão da interleucina-6), na influência sobre os receptores serotoninérgicos e no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (Alves et al., 2014; Chiovatto et al., 2011; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2016).

Estudos sugerem que a *Valeriana officinalis*, especialmente seus constituintes como o ácido valerênico e o valerenol, intensificam a neurotransmissão GABAérgica ao aumentar a liberação de GABA e inibir a degradação do GABA pela enzima GABA-transaminase. Essa propriedade pode ser amplificada quando a valeriana é coadministrada com benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, certos antidepressivos, álcool e anestésicos, resultando em uma prolongada sedação. Além disso, há indícios de interações com os receptores glutamatérgicos e ativação dos receptores de adenosina do tipo A1, contribuindo potencialmente para o efeito sedativo (Das et al., 2021).

Apesar do presente estudo não indicar ação antidepressiva para *H. drasticus*, há a necessidade de investigações com a FJNB, visto que a mesma apresenta a mistura de α,β -amirina na sua composição, sendo indicado potencial efeito sedativo, ansiolítico e antidepressivo em estudo prévio.

CONCLUSÃO

No presente estudo, no teste de Nado Forçado realizado com o látex de *H. drasticus* nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg/Kg administradas em ratos, observou-se não haver atividade antidepressiva, visto que seu tempo de imobilidade não foi alterado, mostrando-se semelhante ao controle. Apesar de que a mistura de AMY, presente na planta, mostraram atividade antidepressiva.

Esses resultados destacam a importância de continuar pesquisando e explorando o potencial terapêutico de diferentes compostos naturais no tratamento da depressão. A depressão é um transtorno de saúde mental comum e sério, e encontrar novas abordagens terapêuticas é essencial para melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accattini, M.; Papine, J. (2007). Distúrbios do SNC Depressão, Ansiedade e Epilepsia. Programa de desenvolvimento profissional ao farmacêutico: Medley.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico: farmacopeia brasileira. 1a ed., Brasília, 2016.
- Almeida, S. C. X. D., Monteiro, Á. B., Costa, G. M. D., & Viana, G. S. D. B. (2017). *Himatanthus drasticus*: a chemical and pharmacological review of this medicinal species, commonly found in the Brazilian Northeastern region. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27, 788-793. DOI: [10.1016/j.bjp.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.10.002)
- Alves, A. C. S., Moraes, D. C., De Freitas, G. B. L., & Almeida, D. J. (2014). Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. *Revista brasileira de plantas medicinais*, 16, 593-606. DOI: [10.1590/1983-084X/12_149](https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_149)
- APA - American Psychiatric Association et al. DSM-5-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2022.
- Aragão, G. F., Carneiro, L. M., Junior, A. P., Vieira, L. C., Bandeira, P. N., Lemos, T. L., & Viana, G. D. B. (2006). A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(4), 827-834. DOI: [10.1016/j.pbb.2006.11.019](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.019)
- Araújo, A. D. S. F., Vieira, I. N. U., Silva, J. N. F. D., Faria, S. P. D., Nunes, G. L., Khouri, A. G., ... & Silveira, A. A. D. (2020). Avaliação do consumo alimentar em pacientes com diagnóstico de depressão e/ou ansiedade. *Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO*, 3(1).
- Baldauf, C., & Maës dos Santos, F. A. (2013). Ethnobotany, traditional knowledge, and diachronic changes in non-timber forest products management: a case study of *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) in the Brazilian Savanna. *Economic Botany*, 67, 110-120.

- Bunney, W. E., & Davis, J. M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions: A review. *Archives of General Psychiatry*, 13(6), 483-494. DOI:10.1001/archpsyc.1965.01730060001001
- Chiovatto, R. D., Fukuda, E. Y., Feder, D., & de Zotti Nassis, C. (2011). Fluoxetina ou Hypericum perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(3). DOI: 10.7322/abcs.v36i3.57
- Croteau, R., Kutchan, T. M., & Lewis, N. G. (2000). Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and molecular biology of plants*, 24, 1250-1319.
- Das, G., Shin, H. S., Tundis, R., Gonçalves, S., Tantengco, O. A. G., Campos, M. G., ... & Patra, J. K. (2021). Plant species of sub-family Valerianaceae—A review on its effect on the central nervous system. *Plants*, 10(5), 846. DOI: 10.3390/plants10050846
- De-Almeida, S. C. X., da-Silva, Â., Sousa, N. R. T., Amorim, I. H. F., Leite, B. G., Neves, K. R. T., ... & de-Barros Viana, G. S. (2019). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52.
- De-Freitas Rocha, J., de Andrade, M. A. F., de Sousa, B., Bezerra, C. F., da Silva Rios, D. A., Rochette, N. F. G., ... & Mota, E. F. (2020). Uso da receita popular do látex comercial de janaguba (*Himatanthus drasticus*) em ensaios anti-inflamatórios e antimicrobianos. *Revista Farmácia Generalista/Generalist Pharmacy Journal*, 2(1), 1-17.
- Depression, World Health Organization (2017). Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 24.
- Gilbert, P., & Allan, S. (1998). The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression: an exploration of an evolutionary view. *Psychological medicine*, 28(3), 585-598. DOI: 10.1017/S0033291798006710
- Graeff, F. G., & Brandão, M. L. (1993). Ansiedade. *Neurobiologia das doenças mentais*.
- Kaplan, H. I., Sadock, B. J., & Grebb, J. A. (1994). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry. Williams & Wilkins Co.
- Kessel, J. B. (1995). Tricyclic and tetracyclic drugs. *Comprehensive textbook of psychiatry*.
- Leonard, B. E. (1997). The role of noradrenaline in depression: a review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 11(4 Suppl), S39-47.
- Lima, M. P. D., Hilst, L. F., Mattana, F. V. R., Santos, C. A. D. M., & Weffort-Santos, A. M. (2010). Alkaloid-rich fraction of *Himatanthus lancifolius* contains anti-tumor agents against leukemic cells. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46, 273-280. DOI: 10.1590/S1984-82502010000200014
- Marques, A. E. F., de Oliveira, P. M. F., & Macedo, I. (2019). Estudo da Atividade Farmacológica do Extrato de *Rhodiola rosea* L: uma revisão integrativa. *BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 15(3), 295-305.


- Moraga, C. J. (2006). Estudo do gênero *Himatanthus*: anatomia vegetal, fitoquímica, farmacologia e biotransformação (Doctoral dissertation, Tese de Doutorado, PPGQPN, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ/NPPN).
- Moura, D. F. D. (2016). Avaliação da toxicidade e efeitos biológicos do látex extraído de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).
- Nunes, F. M. E. C. (2004). Depressão. Monografia, UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil.
- Organização Pan-Americana de Saúde (org.). (2020). Depressão. Organização Pan –Americana Da Saúde <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.
- Pessanha, C. J. Da S (2020). O contexto da saúde brasileira e o enfrentamento ao avanço do diabetes mellitus no Brasil: A implantação do plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus (PRAHADM). *Mundo livre: Revista multidisciplinar*, 6(2), 283-305.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European journal of pharmacology*, 47(4), 379-391. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
- Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. J. A. I. P. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 229(2), 327-336.
- Ribeiro, L. H. L. (2019). Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. *Ciencia & saude coletiva*, 24, 1733-1742. DOI: 10.1590/1413-81232018245.15842017
- Rodrigues, M. G. (2006). Análise do uso racional de *hypericum perforatum* a partir do perfil das prescrições aviadas em farmácias de Anápolis-GO. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 3(2).
- Santos, A. K. L. (2004) Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste do Brasil: *Lippia sidoides* (Cham) e *Himatanthus drasticus* (Mart) Plumel. Dissertação de Mestrado. PPGQO-UFC. Universidade Federal do Ceará.
- Santos, D. A. D. (2013). Avaliação das possíveis propriedades neuroprotetoras do extrato metanólico de *Bauhinia microstachya* Raddi e da mistura de β -amirina sobre o sistema nervoso central de roedores com a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson induzidas quimicamente.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522. DOI: 10.1176/ajp.122.5.509
- Silva, A. B. B. (2016). *Mentes depressivas-As três dimensões da doença do século*. Globo Livros.
- Soares, F. P., Cavalcante, L. F., Romero, N. R., & Bandeira, M. A. (2016). *Himatanthus Willd. ex Schult.*(Apocynaceae). *Pharmacognosy reviews*, 10(19), 6.DOI: 10.4103/0973-7847.176549.
- Sousa, E. L. D. (2009). Avaliação da atividade antitumoral de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel Apocynaceae (Janaguba) (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).

- Spessoto, M. A., Ferreira, D. S., Crotti, A. E. M., Silva, M. L. A., & Cunha, W. R. (2003). Evaluation of the analgesic activity of extracts of *Miconia rubiginosa* (Melastomataceae). *Phytomedicine*, 10(6-7), 606-609.
- Stahl, S. M. (1998). *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas*. Medsi.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85, 367-370.
- Talbott, J., Hales, R., & Yudofsky, S. (1992). *Tratado de psiquiatria*. Tradução de Maria Cristina Monteiro Goulart e Dayse Batista.
- Van Praag, H. M., & Korf, J. (1971). Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia*, 19, 199-203.
- Walzberg, T. C. (2010). Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.): a imagem viva da depressão. *Arte Medica Ampliada* Ano XXX. n.2. Tradução de Tania Cristina Walzberg do original: Johanniskraut (2000) (*Hypericum perforatum* L.) als lebendige Imagination der Depression. *Elemente der Naturwissenschaft*, n.73, p.43-74.
- Willner, P. (1990). Animal models of depression: an overview. *Pharmacology & therapeutics*, 45(3), 425-455. DOI: 10.1016/0163-7258(90)90076-E
- WHO - World Health Organization. *Depression and Other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: World Health Organization, v. 24, 2017.

Avaliação do potencial antidepressivo e ansiolítico do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de campo aberto


Recebido em: 06/10/2023


Aceito em: 26/10/2023


 10.46420/9786585756167cap2


Ana Luiza Maciel Rodrigues 


Etiênia Sheila Costa Ribeiro 

Samya de Araújo Neves 


Fernando Gomes Figueredo 

Francisca de Cacia Fernandes Fernandes 

Thais Parente Bezerra 

Sheila Ulisses Paiva 

Gita Soares de Alencar Ramalho 

Sheyla Cristiane Xenofonte de Almeida 

INTRODUÇÃO

A medicina tradicional é um sistema ordenado de cura praticado no mundo inteiro por várias gerações através do uso de produtos naturais (Yuan & Pião, 2016). O uso de plantas medicinais para o tratamento de enfermidades pelo ser humano, é uma prática bastante comum desde os primórdios da humanidade (Dutra, Campos, Santos, & Calixto, 2016; De-Oliveira et al, 2022). As plantas medicinais fornecem diferentes classes de compostos com propriedades terapêuticas, com ênfase para constituintes da classe dos terpenos, alcaloides, flavonoides e taninos (Gobbo-Neto & Lopes, 2007; Gurib, 2006).

Terpenos constituem ampla classe de produtos naturais com variadas funções no reino vegetal e influência na saúde humana. São a classe de metabólitos secundários encontrados em plantas superiores que agregam grande número de constituintes bioativos. O nome terpeno deriva do fato de que os primeiros membros da classe foram isolados da terebentina (*terpentin* em alemão) (Vizzoto, Krolow, & Weber, 2010; Roberts, 2007). Os terpenos apresentam ampla diversidade estrutural com cadeias cíclicas formadas a partir de reações de oxirredução, hidratação e isomerização (Degenhardt, Köllner & Gershenzon, 2009).

Os triterpenos pertencem à classe dos terpenos que contêm 30 átomos de carbono, gerados pela união entre duas cadeias de C15, cada uma delas constituída por três unidades isoprênicas, unidas na direção cabeça-cauda (Croteau, Kutchan & Lewis, 2000). Um crescente número de estudos dos triterpenos é atribuído ao seu variado espectro de atividades farmacológicas com destaque para as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, comum aos compostos desta classe, que estão relacionadas principalmente aos triterpenos pentacíclicos de esqueletos lupano, oleano e ursano (Lucetti et al., 2010;

Holanda et al., 2008; Lima-Júnior et al., 2007; Lima-Júnior et al., 2006; Otuki et al. 2005; Arciniegas et al., 2004; Patocka, 2003; Ammon, 2002; Safayhi et al., 1997).

Os triterpenos pentacíclicos estão inseridos no grupo promissor de metabólitos secundários de plantas. São de grande interesse devido à diversidade de ações farmacológicas, servindo como candidatos ou protótipos de novos medicamentos (Alvarenga & Ferro, 2006). Vários estudos apresentam o potencial farmacológico destes triterpenos, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1. Propriedades farmacológicas dos triterpenos α -amirina, β -amirina, lupeol e derivados. Fonte: Arquivo pessoal.

Triterpenos Pentacíclicos	Propriedades	Referências
α -amirina	Anti-inflamatório	Medeiros et al., 2007.
	Antinociceptivo	Otuki et al., 2005.
β -amirina	Antinociceptivo	Oliveira, 2010.
α,β -amirina	Ansiolítico e Antidepressivo	Aragão et al., 2006.
	Anti-inflamatório	Pinto et al., 2008.
	Antinociceptivo	Lima-Júnior et al., 2006. Lima-Júnior et al., 2007. Otuki et al., 2005. Oliveira, 2005.
	Gastroprotetor	Oliveira et al., 2004.
	Antilipoxigenase	Kweifio-Okai et al., 1992
	Hepatoprotetor	Oliveira et al., 2005.
	Acetato de $\alpha\beta$ -amirina	Sedativo Ansiolítico Anticonvulsivante
Lupeol	Antidepressivo	Al-Rehaily et al., 2001.
	Anticâncer	Murtaza et al., 2009. Lee et al., 2007. Saleem et al., 2004.
	Antidiabético	Na et al., 2009.
	Anti-inflamatório	Nguemfo et al., 2009. Saleem, 2009. Al-Rehaily et al., 2001.
	Antimicrobiano	Ahmed et al., 2010. Erazo et al., 2008.
	Antipirético	Al-Rehaily et al., 2001.
	Antiureolítico	Sudhahar et al., 2008.

Triterpenos Pentacíclicos	Propriedades	Referências
	Hepatoprotetor	Sudhahar et al., 2006. Sunitha et al., 2001.
Acetato de lupeol	Anti-inflamatório	Ashalatha et al., 2010. Lucetti et al., 2010.
α -amirina, β -amirina, Lupeol	Antidepressivo	Spessoto et al., 2003.

A família Apocynaceae pode ser considerada uma das mais diversas quanto às suas características medicinais (Islam & Lucky, 2019). Alguns dos fitoquímicos presentes na família são triterpenos, flavonoides, fitoesteróis e lignanas, que podem ser os responsáveis por seu uso etnomedicinal (Ekalu, Ayo, James & Hamisu, 2019). *Himatanthus drasticus* é uma planta de médio porte da família Apocynaceae, conhecida popularmente como janaguba, tiborna, jasmim manga, raiva, pau-de-leite, sucuba ou joanaguba (Baldauf & Maës Dos Santos, 2013). Esta espécie é muito procurada pela população devido ao uso popular de seu látex em medicina popular para o tratamento de gastrite, hemorróidas, anemia, inflamação e até câncer (Morais et al., 2020).

O presente trabalho objetivou avaliar, através do teste de Campo Aberto, o possível potencial ansiolítico e sedativo do látex da janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel) e da fração isolada (FJNB) composta pela mistura de triterpenos pentacíclicos, lupeol e alfa beta amirina.

METODOLOGIA

As análises químicas foram realizadas no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) do Departamento de Química Biológica da Universidade Regional do Cariri (URCA). A coleta do látex, extração da fração FJNB, análise por cromatografia em camada delgada e análises espectroscópicas foram descritas em De-Almeida et al., 2019.

O látex da janaguba (*Himatanthus drasticus* Mart. Plumel) foi coletado na Chapada do Araripe, Município de Crato, CE. Uma suspensão aquosa foi preparada utilizando 300 mL do látex em 1200 mL de água destilada. Após agitação, a mistura foi filtrada e centrifugada (3000 rpm/ 5 min). O sobrenadante foi particionado com 150 mL (3 x 50 mL) de cada um dos solventes: hexano, clorofórmio e acetato de etila. As frações obtidas foram concentradas sob pressão reduzida (15 mm Hg) em evaporador rotativo, oferecendo rendimentos de 0,53g; 0,13g e 0,30g para hexano, clorofórmio e acetato de etila, respectivamente.

O resíduo sólido da centrifugação foi tratado com 400 mL de n-butanol para separação da mistura polimérica (borracha), sendo a solução n-butanólica particionada com clorofórmio (1:1) em 3 x 100 mL. A fração clorofórmica foi filtrada em sulfato de sódio (Na₂SO₄) e concentrada em evaporador rotativo fornecendo um material sólido que após suspensão em acetona (3 x de 100 mL) e destilação resultou em um pó branco, solúvel em piridina, com rendimento de 3,54g, denominada FJNB (Fração janaguba n-

butanólica). O seu perfil cromatográfico obtido em CCD (Cromatografia em Camada Delgada) mostrou uma única mancha.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura foram obtidos em espectrômetro *Brüker* modelo Avance DRX-500 (CENAUREMN – UFC), operando respectivamente a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C), utilizando Piridina como solvente e Trimetilsilano como padrão interno para os deslocamentos químicos, caracterizou uma mistura de triterpenos de esqueletos ursano, lupano e oleano.

A análise por Cromatografia em Camada Delgada foi realizada em placas de alumínio pré-revestidas com sílica gel (sílica gel 60 F254, 20 x 20 cm, 1 mm de espessura, da *Merk*). A mistura dos compostos foi visualizada por detecção no ultravioleta e/ou pulverização com solução de vanilina/ácido perclórico/etanol, seguido por aquecimento em chapa aquecedora, bem como com reagente de *Dragendorff*.

Animais

Ratos machos *Ratus norvegicus*, var. albinus da linhagem Wistar adultos (250-300g) e camundongos machos *Mus musculus* adultos da linhagem Swiss ($25 \pm 5\text{g}$) foram obtidos do Biotério da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Brasil. Os animais foram alojados em caixas (6 animais/caixa), a temperatura $24 \pm 2^\circ\text{C}$, sob condições de ciclo de claro/escuro 12h/12h e tiveram livre acesso a dieta padrão (Purina Chow) e água potável ad libitum. Eles foram privados de alimentos por 8h antes dos experimentos, com exceção de água potável. Os animais foram tratados de acordo com a legislação vigente e no Guia do National Institute of Health (NIH/USA) para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

Protocolo experimental animal

Todos os testes e modelos experimentais foram realizados em sala devidamente isolada com temperatura constante ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e iluminação de pouca intensidade, onde os animais foram previamente acondicionados (24h antes). O látex foi diluído em água destilada com Dimetilsulfóxido (DMSO) e a FJNB foi diluída em água destilada com Tween 80. Os animais foram tratados com doses que variaram de 1 a 200 mg/kg, veículo (água destilada com DMSO ou Tween 80) e droga padrão diazepam (controle positivo – variando em função do teste), via oral.

O volume administrado não excedeu 0,1 mL/10 g de peso corporal e, para manter o volume constante, ajustaram-se as concentrações da solução de acordo com a dose e peso dos animais. Procedidos sessenta minutos após cada tratamento, as cobaias foram submetidas aos experimentos de campo aberto.

Campo Aberto (Open field)

O campo aberto é um dos aparelhos mais utilizados para a avaliação do efeito de drogas sobre a atividade locomotora. O campo aberto consiste em uma arena confeccionada de vidro transparente e piso preto ou branco (30 x 30 x 15 cm), dividida em quatro quadrantes iguais (Figura 1) (ARCHER, 1973).

Grupos de animais (n=6) receberam, via oral, veículo (água destilada + 1% de DMSO ou 2% de Tween 80), diazepam (5 mg/kg), látex (25, 50, 100 e 200 mg/Kg) e FJNB (25, 50 e 100 mg/kg). Após 60 minutos do tratamento, cada animal foi colocado no centro do campo aberto e observado por 5 minutos. Os parâmetros comportamentais analisados foram: número de cruzamentos (NC – exploração horizontal, contando os quadrantes cruzados pelo animal, quando este se encontrava com as quatro patas dentro do mesmo quadrante), número de rearing (NR – exploração vertical, postura na qual o animal fica apoiado somente pelas patas traseiras), e número de grooming (NG – ação de autolimpeza).

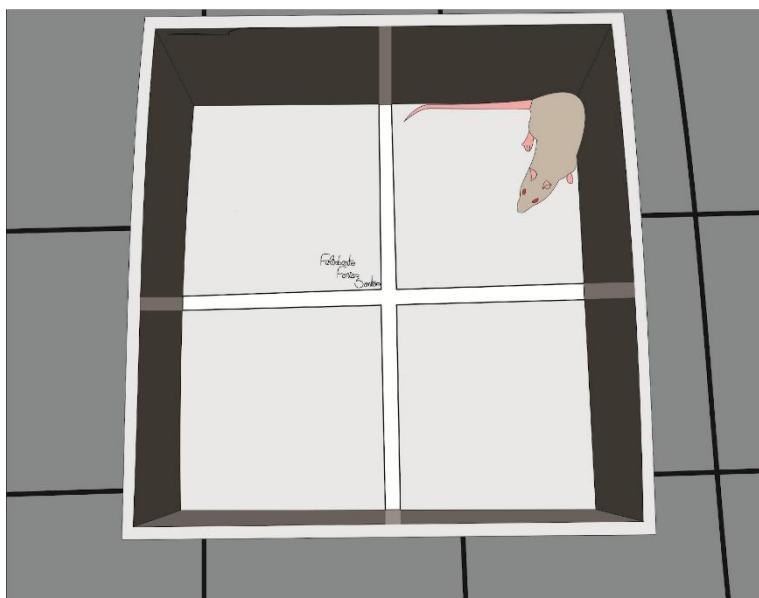


Figura 1. Aparelho para teste Campo Aberto. Aparato construído em madeira com piso dividido em quatro quadrados iguais. Fonte: desenho de Felisberto Farias Santos (Santos, 2015). Fonte: Arquivo pessoal.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri, sob parecer de processo nº 0070/2013.2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste teste as doses de 25, 50, 100 e 200 mg/Kg do látex de *H. drasticus* administrado (v.o.), em ratos, não apresentaram efeitos significativos em comparação ao controle. Não se observou diferença

relevante no número de cruzamentos em relação ao controle e aos demais grupos, apontando que não há influência ou alterações sobre a atividade exploratória induzida pela administração do látex (Figura 2).

A FJNB administrada (v.o), em camundongos, na dose de 25 mg/Kg apresentou redução do número de cruzamentos (ambulação), sendo esta representada por 47% menos cruzamentos em relação ao controle. Em relação aos demais grupos, não se observa diferença relevante no número de cruzamentos (Figura 3a). Esses valores propõem uma influência sobre a atividade exploratória e sobre os padrões de locomoção, induzidos pelo tratamento com a FJNB.

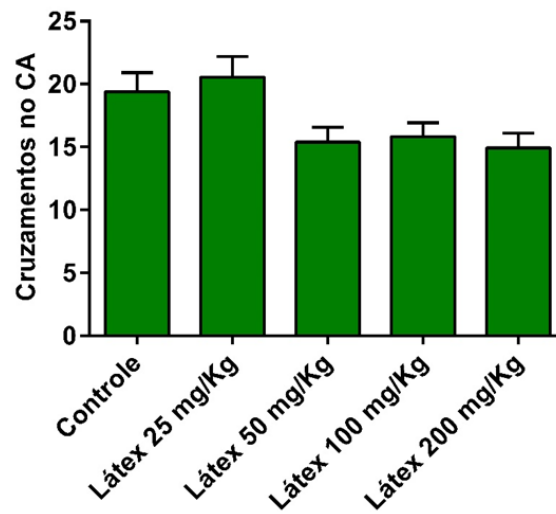


Figura 2. Ação do látex de *H. drasticus* (Mart) Plumel sobre a exploração e locomoção no campo aberto em ratos. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao número de cruzamentos de ratos. CA: campo aberto. Controle: 1% de DMSO em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). Fonte: Arquivo pessoal.

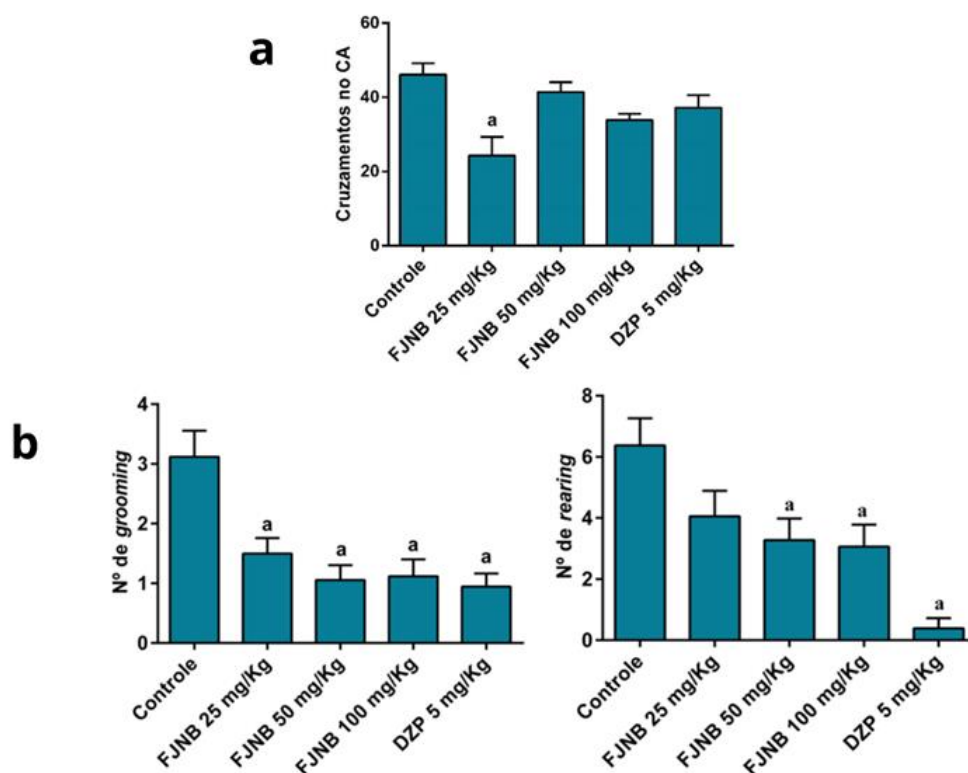


Figura 3^a. Ação da FJNB sobre a exploração e locomoção no campo aberto. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao número de cruzamentos. CA: campo aberto. a: $p < 0,05$ vs Controle. Controle: 2% de Tween 80 em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). **Figura 3b** – Ação da FJNB sobre padrões de grooming e rearing no teste de campo aberto em camundongos. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao número de *grooming* e de *rearing* de camundongos. a: $p < 0,05$ vs Controle. Controle: 2% de Tween 80 em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). Fonte: Arquivo pessoal.

A FJNB nas doses de 25 mg/Kg, 50 mg/Kg e 100 mg/Kg e o grupo tratado com Diazepan, apresentaram ação ansiolítica ao reduzir o número de *grooming* em 52%, 66%, 64% e 70%, respectivamente. As doses de 50 mg/Kg e 100 mg/Kg, também reduziram consideravelmente o número de *rearing* em 49% e 51%, respectivamente, em relação ao controle, assim como o grupo tratado com Diazepan, que apresentou uma redução de 94% nos padrões de *rearing* (Figura 3b).

Investigações de produtos naturais com atividades farmacológicas de ação no SNC revelam-se importante desafio para o entendimento neuroquímico de diversas patologias relacionadas (Passos, Arbo, Rates & Poser, 2009). O desenvolvimento de modelos animais para avaliar ansiedade e depressão ganha dimensões cada vez mais relevantes para compreensão de perfil comportamental e desenvolvimento de novos fármacos. Tais modelos fundamentam-se na exposição do animal a ambientes novos e situações de estresse que acionem mecanismos de defesa para sobrevivência. Referenciados pelos parâmetros etológicos comportamentais do animal (Bueno, Moreira, Silva, Estevam & Marchioro, 2006).

O teste de campo aberto visa verificar a atividade exploratória dos animais, submetidos a condições inatas de tensão e medo de espaços abertos, para avaliar perfil psicoemocional. É considerado

um modelo clássico de avaliação comportamental (Gamberini et al., 2015; Lister, 1990). São analisados o índice de atividade locomotora horizontal (número de quadrantes cruzados com as quatro patas), e os parâmetros etológicos *grooming* (auto-limpeza) e *rearing* (atividade vertical). Uma diminuição na ação exploratória tigmotática (ambulação para a periferia do aparelho) e do número de *rearing* sugerem efeito sedativo (Carlini et al., 2011; Perez, 1998). A redução no número de *grooming* (auto-limpeza) indica uma diminuição da excitabilidade do animal após submissão situação estressante, sugerindo efeito ansiolítico e sedativo (Marques et al., 2012; Olsen, 2000).

No presente estudo observou-se que não há influência do látex de *H. drasticus* sobre a atividade exploratória no campo aberto, quando comparados aos animais do grupo controle. Matos (2013), ao verificar a ação da fração proteica do látex de *H. drasticus* sobre a atividade locomotora no campo aberto, constatou a ocorrência dos mesmos efeitos aqui abordados. Porém, não há registro de estudos do látex para ação ansiolítica ou antidepressiva.

No entanto, ao verificar a ação da FJNB na dose de 25mg/Kg, ainda neste teste, observou-se uma redução da locomoção periférica quando expostos a um ambiente novo, qualificado pelo possível efeito sedativo e ansiolítico. Estudos desenvolvidos por Subarnas et al. (1993a, 1993b, 1993c) comprovaram que β -amirina possui efeitos inibitórios da atividade locomotora de camundongos, assim como efeito sedativo, ratificando que os resultados obtidos pela FJNB podem estar relacionados com a presença deste triterpeno. Observou-se ainda, uma redução nos padrões de *grooming* e *rearing*, indicando efeito inibitório do SNC. Dados estes que corroboram com Aragão e colaboradores (2006), ao verificar o mesmo efeito para mistura triterpênica de α,β -amirina. No entanto, estes resultados são diferentes do estudo de Santos (2013), que constatou que a mistura α,β -amirina extraída de *Aleurites molucana*, não apresentou alteração no número de cruzamentos e nos padrões de *rearing*. Diferem também dos estudos de Lima-Júnior et al. (2006) que demonstraram não haver efeito sedativo na mistura de α,β -amirina por não alterar a atividade exploratória dos animais no campo aberto.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o látex de *H. drasticus* administrado (v.o.) em ratos não apresentou efeito ansiolítico ou sedativo. Já a fração FJNB, na dose de 25 mg/Kg apresentou redução significativa no número de cruzamentos comparado ao grupo tratado com o controle. Esses valores propõem uma influência da ação da FJNB sobre a atividade exploratória e sobre os padrões de locomoção, sugerindo uma possível ação sedativa. Para as doses de 25 mg/Kg, 50 mg/Kg e 100 mg/Kg, observou-se uma possível ação ansiolítica ao reduzir o número de *grooming* e número de *rearing* em relação ao controle.

Esses resultados indicam que a FJNB, uma mistura de triterpenos pentacíclicos encontrada no látex da janaguba, pode ter potencial farmacológico como agente sedativo e ansiolítico. Essas propriedades são de grande interesse, uma vez que o desenvolvimento de novos medicamentos com essas ações é importante para o tratamento de distúrbios relacionados à ansiedade e ao estresse. No entanto,

pesquisas futuras são necessárias para aprofundar o entendimento dos efeitos da FJNB e avaliar sua segurança e eficácia em diferentes contextos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarenga, N., & Ferro, E. A. (2006). Bioactive triterpenes and related compounds from Celastraceae. *Studies in natural products chemistry*, 33, 239-307. DOI: 10.1016/S1572-5995(06)80029-3
- Ammon, H. P. (2002). Boswellic acids (components of frankincense) as the active principle in treatment of chronic inflammatory diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 152(15-16), 373-378. DOI: 10.1046/j.1563-258x.2002.02056.x
- Aragão, G. F., Carneiro, L. M., Junior, A. P., Vieira, L. C., Bandeira, P. N., Lemos, T. L., & Viana, G. D. B. (2006). A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(4), 827-834. DOI: 10.1016/j.pbb.2006.11.019
- Archer, J. (1973). Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Animal behaviour*, 21(2), 205-235. DOI: 10.1016/S0003-3472(73)80065-X
- Arciniegas, A., Apan, M. T. R., Pérez-Castorena, A. L., & Vivar, A. R. D. (2004). Anti-inflammatory constituents of *Mortonia greggii* Gray. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(3-4), 237-243. DOI: 10.1515/znc-2004-3-421
- Baldauf, C., & Maës dos Santos, F. A. (2013). Ethnobotany, traditional knowledge, and diachronic changes in non-timber forest products management: a case study of *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) in the Brazilian Savanna. *Economic Botany*, 67, 110-120. DOI: 10.1590/S0102-695X2007000100021.
- Bueno, A. X., Moreira, A. T., Silva, F. T., Estevam, C. S., & Marchioro, M. (2006). Effects of the aqueous extract from *Hyptis pectinata* leaves on rodent central nervous system. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16, 317-323. DOI: 10.1590/S0102-695X2006000300007
- Carlini, E. A., & Mendes, F. R. (2011). *Protocolos em psicofarmacologia comportamental: um guia para a pesquisa de drogas com ação sobre o SNC, com ênfase nas plantas medicinais*. Fap-Unifesp, São Paulo.
- Croteau, R., Kutchan, T. M., & Lewis, N. G. (2000). Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and molecular biology of plants*, 24, 1250-1319.
- Degenhardt, J., Köllner, T. G., & Gershenzon, J. (2009). Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1621-1637. DOI: 10.1016/j.phytochem.2009.07.030

- De-Oliveira, M. G., de Menezes, S. A., de Alcântara, B. M., da Silva, F. S. H., da Silva, V. B., da Silva, C. T. G., ... & Barros, L. M. (2022). Revisão da literatura científica de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. Research, Society and Development, 11(11), e531111133849-e531111133849. DOI: doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33849
- Dutra, R. C., Campos, M. M., Santos, A. R., & Calixto, J. B. (2016). Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. Pharmacological research, 112, 4-29. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.021
- Ekalu, A., Ayo, R. G. O., James, H. D., & Hamisu, I. (2019). A mini-review on the phytochemistry and biological activities of selected Apocynaceae plants. DOI: 10.20944/preprints201906.0219.v1
- Gamberini, M. T., Rodrigues, D. S., Rodrigues, D., & Pontes, V. B. (2015). Effects of the aqueous extract of *Pimpinella anisum* L. seeds on exploratory activity and emotional behavior in rats using the open field and elevated plus maze tests. Journal of ethnopharmacology, 168, 45-49. DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.053
- Gobbo-Neto, L., & Lopes, N. P. (2007). Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química nova, 30, 374-381. DOI: 10.1590/S0100-40422007000200026
- Holanda Pinto, S. A., Pinto, L. M. S., Cunha, G. M. A., Chaves, M. H., Santos, F. A., & Rao, V. S. (2008). Anti-inflammatory effect of α , β -Amyrin, a pentacyclic triterpene from *Protium heptaphyllum* in rat model of acute periodontitis. Inflammopharmacology, 16, 48-52. DOI: 10.1007/s10787-007-1609-x
- Islam, M. S., & Lucky, R. A. (2019). A study on different plants of *Apocynaceae* family and their medicinal uses. J Pharm Res, 4(1), 40-44. DOI: 10.22270/ujpr.v4i1.235.
- Lima-Júnior, R. C. P., Sousa, D. I. M., Brito, G. A. C., Cunha, G. M., Chaves, M. H., Rao, V. S. N., & Santos, F. A. (2007). Modulation of acute visceral nociception and bladder inflammation by plant triterpene, α , β -amyrin in a mouse model of cystitis: role of tachykinin NK 1-receptors, and K⁺ ATP channels. Inflammation Research, 56, 487-494. DOI: 10.1007/s00011-007-7023-4
- Lima-Júnior, R. C., Oliveira, F. A., Gurgel, L. A., Cavalcante, Í. J., Santos, K. A., Campos, D. A., & Santos, F. A. (2006). Attenuation of visceral nociception by α -and β -amyrin, a triterpenoid mixture isolated from the resin of *Protium heptaphyllum*, in mice. Planta medica, 72(01), 34-39. DOI: 10.1055/s-2005-873150
- Lister, R. G. (1990). Ethologically-based animal models of anxiety disorders. Pharmacology & therapeutics, 46(3), 321-340. DOI: 10.1016/0163-7258(90)90021-S
- Lorenzi, H. (2002). Plantas medicinais no Brasil. Nativas e exóticas.
- Lucetti, D. L., Lucetti, E. C., Bandeira, M. A. M., Veras, H. N., Silva, A. H., Leal, L. K. A., & Viana, G. B. (2010). Anti-inflammatory effects and possible mechanism of action of lupeol acetate isolated from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. Journal of Inflammation, 7(1), 1-11. DOI: 10.1186/1476-9255-7-60


- Marques, T. H. C., Melo, C. H. S. D., & Freitas, R. M. D. (2012). In vitro evaluation of antioxidant, anxiolytic and antidepressant-like effects of the *Bellis perennis* extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 1044-1052. DOI: 10.1590/S0102-695X2012005000082
- Matos, I. (2013). Efeito anti-inflamatório da mistura de triterpenos pentacíclicos α , β -amirina no modelo de colite induzida pelo dss em camundongos. Monografia. UFSC, Santa Catarina, Brasil
- Morais, F. S., Canuto, K. M., Ribeiro, P. R., Silva, A. B., Pessoa, O. D., Freitas, C. D., & Ramos, M. V. (2020). Chemical profiling of secondary metabolites from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel latex with inhibitory action against the enzymes α -amylase and α -glucosidase: In vitro and in silico assays. *Journal of ethnopharmacology*, 253, 112644. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112644
- Olsen, R. W. (2000). Absinthe and γ -aminobutyric acid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(9), 4417-4418. DOI: 10.1073/pnas.97.9.4417
- Otuki, M. F., Ferreira, J., Lima, F. V., Meyre-Silva, C., Malheiros, A., Muller, L. A., & Calixto, J. B. (2005). Antinociceptive properties of mixture of α -amyrin and β -amyrin triterpenes: evidence for participation of protein kinase C and protein kinase A pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(1), 310-318. DOI: 10.1124/jpet.104.071779
- Otuki, M. F., Vieira-Lima, F., Malheiros, A., Yunes, R. A., & Calixto, J. B. (2005). Topical antiinflammatory effects of the ether extract from *Protium kleinii* and α -amyrin pentacyclic triterpene. *European journal of pharmacology*, 507(1-3), 253-259. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.012
- Passos, C. S., Arbo, M. D., Rates, S. M., & Poser, G. L. V. (2009). Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19, 140-149. DOI: 10.1590/S0102-695X2009000100024
- Patocka, J. (2003). Biologically active pentacyclic triterpenes and their current medicine signification. *J Appl Biomed*, 1(1), 7-12.
- Perez G., R. M., Perez, L. J. A., Garcia D., L. M., & Sossa M., H. (1998). Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* fruit. *Journal of ethnopharmacology*, 62(1), 43-48. DOI: 10.1016/S0378-8741(98)00059-2
- Roberts, S. C. (2007). Production and engineering of terpenoids in plant cell culture. *Nature chemical biology*, 3(7), 387-395. DOI: 10.1038/nchembio.2007.8
- Safayhi, H., & Sailer, E. R. (1997). Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. *Planta medica*, 63(06), 487-493. DOI: 10.1055/s-2006-957748
- Santos, D. A. D. (2013). Avaliação das possíveis propriedades neuroprotetoras do extrato metanólico de *Bauhinia microstachya* Raddi e da mistura de β -amirina sobre o sistema nervoso central de roedores com a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson induzidas quimicamente. Dissertação, UNIVALE, Itajaí, Santa Catarina, Brasil.

- Subarnas, A. N. A. S., Tadano, T., Oshima, Y., Kisara, K., & Ohizumi, Y. (1993). Pharmacological properties of β -amyrin palmitate, a novel centrally acting compound, isolated from *Lobelia inflata* leaves. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 45(6), 545-550. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb05596.x
- Subarnas, A., Tadano, T., Kisara, K., & Ohizumi, Y. (1993). An α -adrenoceptor-mediated mechanism of hypoactivity induced by β -amyrin palmitate. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 45(11), 1006-1008. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb05649.x
- Subarnas, A., Tadano, T., Nakahata, N., Arai, Y., Kinemuchi, H., Oshima, Y., ... & Ohizumi, Y. (1993). A possible mechanism of antidepressant activity of beta-amyrin palmitate isolated from *Lobelia inflata* leaves in the forced swimming test. *Life Sciences*, 52(3), 289-296. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90220-W
- Vizzoto, M., Krolow, A. C. R., & Weber, G. E. B. (2010). Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância.
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, 21(5), 559. DOI: 10.3390/molecules21050559

Avaliação do potencial ansiolítico do látex de *himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel e fração isolada, através do teste de labirinto em cruz elevado


Recebido em: 06/10/2023

Aceito em: 26/10/2023

 10.46420/9786585756167cap3


Etiênia Sheila Costa Ribeiro 

Ana Luiza Maciel Rodrigues 


Samya de Araújo Neves 

Fernando Gomes Figueredo 

Francisca de Cacia Fernandes Fernandes 

Sheila Ulisses Paiva 

Gita Soares de Alencar Ramalho 

Sheyla Cristiane Xenofonte de Almeida 

INTRODUÇÃO

A ansiedade pode ser compreendida como uma expressão típica de um estado emocional, representando um sintoma presente em diversos distúrbios e sendo também utilizado para descrever um conjunto de condições mentais em que desempenha um papel clínico essencial. Quando os sintomas da ansiedade assumem dimensões acentuadas de permanência, autolimitantes, que instalam desequilíbrio na manutenção dos mecanismos neurofisiológicos e traz sofrimento ao indivíduo, é considerada ansiedade patológica (transtornos de ansiedade) (Andreatini et al., 2001; Graeff & Brandão, 1999).

No âmbito emocional o indivíduo com ansiedade manifesta sensação de medo, insegurança, antecipação apreensiva, pensamento catastrófico, aumento do período de vigília ou alerta. Do ponto de vista fisiológico, apresenta sintomas específicos em nível de vários sistemas: palpitação/taquicardia, hipertensão, palidez, insônia, agitação, dificuldade de concentração, tontura, aumento da perspiração (sudorese), desordens intestinais, hiperventilação (Braga et al., 2011).

Os transtornos de ansiedade incluem transtornos que compartilham características de medo e ansiedade excessivos e distúrbios comportamentais relacionados. Os indivíduos com transtornos de ansiedade geralmente superestimam o perigo em situações que temem ou evitam, a determinação primária se o medo ou a ansiedade é excessivo ou desproporcional é feita pelo clínico, levando em consideração fatores contextuais culturais (APA, 2022). Os transtornos de ansiedade são diagnosticados mais comumente com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5 - *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*), proposto pela Associação Americana de Psiquiatria. De acordo com essa Associação os transtornos de ansiedade, com base na sintomatologia e no decurso

temporal, são classificados em: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos fóbicos e transtorno de estresse pós-traumático (APA, 2014).

Na gênese dos transtornos de ansiedade vários neurotransmissores são implicados, uma vez que eles participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos. Entre eles destacam-se a noradrenalina, serotonina e dopamina (aminas biogênicas), aminoácidos (Ácido γ -Aminobutírico - GABA, glicina), peptídeos (fator de liberação de corticotropina, corticotropina, colecistocinina) e esteróides (corticosterona) (Graeff, Hetem, 2004; Ribeiro et al., 1999). A serotonina tem recebido amplo destaque, principalmente após a descoberta de que compostos que inibem preferencialmente a recaptação de 5-HT são clinicamente eficazes no tratamento de vários transtornos de ansiedade (Graeff & Hetem, 2004).

O tratamento para os transtornos de ansiedade engloba terapia psicológica e farmacoterapia, sendo a combinação de ambas uma proposta terapêutica com melhores resultados. A psicoterapia considerada com maior nível de evidência é a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) são considerados os medicamentos de primeira linha (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019).

Os ISRS, como a fluoxetina, sertralina e paroxetina, são frequentemente prescritos como primeira linha de tratamento para os transtornos de ansiedade. Eles atuam aumentando a disponibilidade de serotonina no cérebro, o que ajuda a regular o humor e reduzir a ansiedade (Baldwin et al., 2014). Os IRSN, como a venlafaxina e a duloxetina, também podem ser utilizados como alternativas aos ISRS, especialmente em casos de ansiedade associada a sintomas depressivos (Baldwin et al., 2014).

Além disso, os benzodiazepínicos, como o diazepam e o alprazolam, são medicamentos de ação rápida que podem ser prescritos para o alívio imediato dos sintomas de ansiedade. No entanto, eles geralmente são utilizados por curtos períodos devido ao risco de dependência e efeitos colaterais sedativos (Bandelow et al., 2012).

Apesar da variedade medicamentosa existente, a busca por novas substâncias bioativas com potenciais benefícios para tratar a ansiedade vêm se consolidando nas últimas décadas na tentativa de solucionar a problemática da terapia farmacológica, como efeitos colaterais e toxicidade. Vários estudos vêm demonstrando as propriedades terapêuticas das plantas medicinais em diferentes modelos animais de doenças psiquiátricas, dentre estas os transtornos de ansiedade (Sousa et al., 2008).

Esta pesquisa objetivou analisar o potencial ansiolítico do látex da janaguba (*Himathantus drasticus* (Mart.) Plumel) coletado na Chapada do Araripe, Município de Crato, CE, e da sua fração n-butanólica com composição da mistura de triterpenos pentacíclicos lupeol, α -amirina e β -amirina (FJNB). A análise do potencial farmacológico das substâncias foi realizada através da avaliação do comportamento de roedores no Labirinto em Cruz Elevado.

METODOLOGIA

As análises químicas foram realizadas no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) do Departamento de Química Biológica da Universidade Regional do Cariri (URCA). A coleta do látex, extração da fração FJNB, análises espectroscópicas e análise por cromatografia em camada delgada foram descritas em De-Almeida et al. (2019).

O látex da janaguba (*Himathantus drasticus* Mart. Plumel) foi coletado na Chapada do Araripe, Município de Crato, CE. Uma suspensão aquosa foi preparada utilizando 300 mL do látex em 1200 mL de água destilada. Após agitação, a mistura foi filtrada e centrifugada (3000 rpm/ 5 min). O sobrenadante foi particionado com 150 mL (3 x 50 mL) de cada um dos solventes: hexano, clorofórmio e acetato de etila. As frações obtidas foram concentradas sob pressão reduzida (15 mm Hg) em evaporador rotativo, oferecendo rendimentos de 0,53g; 0,13g e 0,30g para hexano, clorofórmio e acetato de etila, respectivamente. O resíduo sólido da centrifugação foi tratado com 400 mL de n-butanol para separação da mistura polimérica (borracha), sendo a solução n-butanólica particionada com clorofórmio (1:1) em 3 x 100 mL. A fração clorofórmica foi filtrada em sulfato de sódio (Na₂SO₄) e concentrada em evaporador rotativo fornecendo um material sólido que após suspensão em acetona (3 x de 100 mL) e destilação resultou em um pó branco, solúvel em piridina, com rendimento de 3,54g, denominada FJNB (Fração janaguba n-butanólica). O seu perfil cromatográfico obtido em CCD mostrou uma única mancha.

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C da mistura foram obtidos em espectrômetro *Bruker* modelo Avance DRX-500 (CENAUREMN – UFC), operando respectivamente a 500 MHz (¹H) e 125 MHz (¹³C), utilizando Piridina como solvente e Trimetilsilano como padrão interno para os deslocamentos químicos, caracterizou uma mistura dos triterpenos lupeol e α,β -amirina.

A análise por Cromatografia em Camada Delgada foi realizada em placas de alumínio pré-revestidas com sílica gel (sílica gel 60 F254, 20 x 20 cm, 1 mm de espessura, da *Merck*). A mistura dos compostos foi visualizada por detecção no ultravioleta e/ou pulverização com solução de vanilina/ácido perclórico/etanol, seguido por aquecimento em chapa aquecedora, bem como com reagente de *Dragendorff*.

Animais

Ratos machos *Ratus norvegicus*, var. albinus da linhagem Wistar adultos (250-300g) e camundongos machos *Mus musculus* adultos da linhagem Swiss (25 \pm 5g) foram obtidos do Biotério da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Brasil. Os animais foram alojados em caixas (6 animais/caixa), a temperatura 24 \pm 2°C, sob condições de ciclo de claro/escuro 12h/12h e tiveram livre acesso a dieta padrão (Purina Chow) e água potável ad libitum. Eles foram privados de alimento por 8h antes dos experimentos, com exceção de água potável. Os animais foram tratados de acordo com a legislação

vigente e no Guia do National Institute of Health (NIH/USA) para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

Protocolo experimental animal

Todos os testes e modelos experimentais foram realizados em sala devidamente isolada com temperatura constante ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) e iluminação de pouca intensidade, onde os animais foram previamente condicionados (24h antes). O látex foi diluído em água destilada com DMSO (Dimetilsulfóxido) e a FJNB foi diluída em água destilada com Tween 80. Os animais foram tratados com doses que variaram de 1 a 200 mg/kg, veículo (água destilada com DMSO ou Tween 80) e droga padrão Diazepam 5mg/kg (controle positivo), via oral ou intraperitoneal.

O volume administrado não excedeu 0,1 mL/10 g de peso corporal e, para manter o volume constante, ajustaram-se as concentrações da solução de acordo com a dose e peso dos animais. Procedidos sessenta minutos após cada tratamento, as cobaias foram submetidas ao experimento de Labirinto em Cruz Elevado.

Labirinto em Cruz Elevado (plus maze)

O modelo do labirinto em cruz elevado é considerado um dos principais modelos para avaliar compostos com propriedade ansiolítica (Pellow et al., 1985). O aparelho (LISTER, 1987) consiste de dois braços abertos (32 x 6 cm) e dois fechados (31 x 7 x 27cm), ambos opostos, em forma de cruz, conectados por uma plataforma central (5 x 5 cm), elevado a uma altura de 45 cm do nível do chão, como mostra a Figura 1. Os animais foram colocados individualmente no centro do aparelho com a cabeça voltada para um dos braços fechados. Durante cinco minutos foram registrados os seguintes parâmetros: tempo de permanência no braço aberto e nos fechados, número de entradas nos braços abertos e nos fechados.

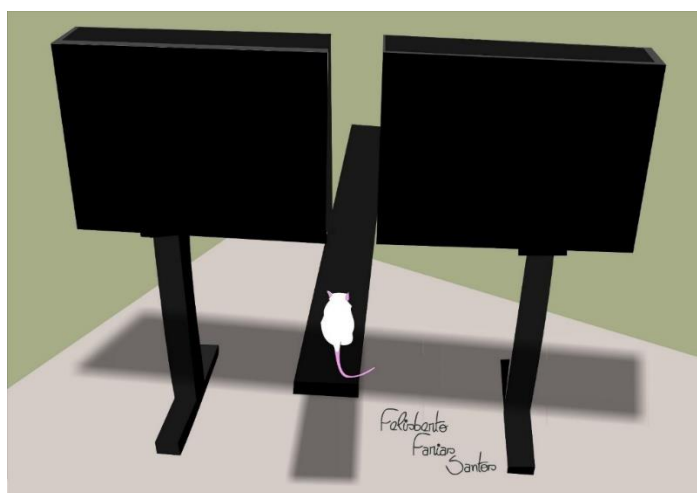


Figura 1. Aparelho para teste de Labirinto em Cruz Elevado. Fonte: desenho de Felisberto Farias Santos (Santos, 2015). Fonte: Arquivo pessoal.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri, sob parecer de processo nº 0070/2013.2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Teste de Labirinto em Cruz Elevado (plus maze)

Neste teste observou-se que as doses 50, 100 e 200 mg/Kg do látex de *H. drasticus*, administrado em ratos, não apresentaram diferença em relação ao grupo controle, tanto ao avaliar o número de entradas nos braços abertos, como nos braços fechados, indicando que o material em estudo, neste modelo, não apresenta ação ansiolítica (Figura 2).

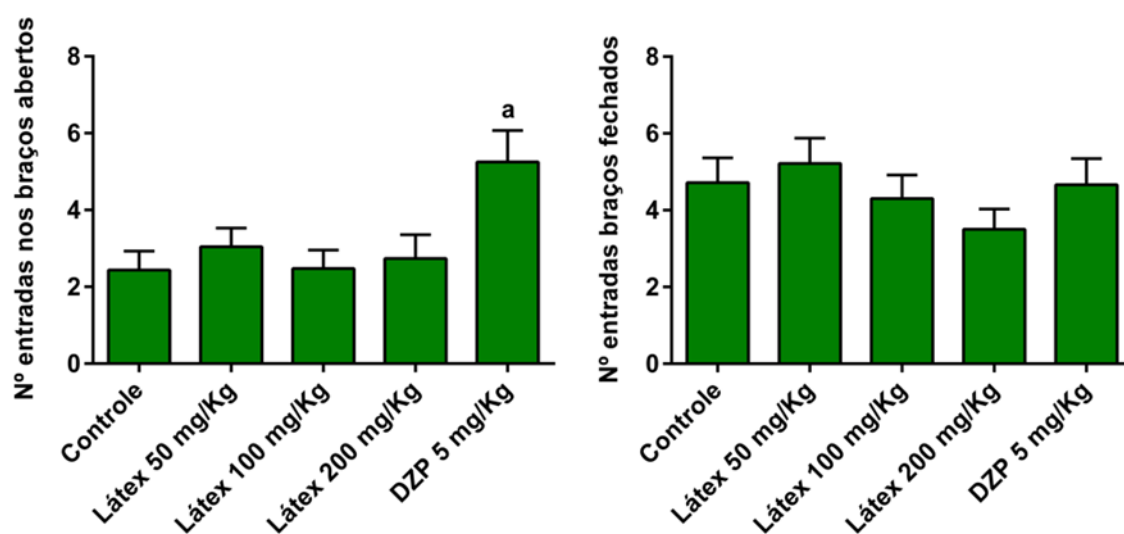


Figura 2. Ação do látex de *H. drasticus* (Mart) Plumel no teste de labirinto em cruz elevado em ratos. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao número de entradas de ratos nos braços abertos e nos braços fechados. a: $p < 0,05$ vs Controle. Controle: 1% de Tween 80 em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). Fonte: Arquivo pessoal.

A FJNB nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg e o grupo Diazepam 5 mg/Kg, apresentaram um aumento no número de entradas nos braços abertos de 62%, 72%, 61% e 55% em relação ao controle. Em relação ao número de entradas nos braços fechados, os grupos FJNB 25 mg/Kg e diazepam 5 mg/Kg apresentaram uma diminuição de 41% e 30% respectivamente, quando comparados ao controle. Estes resultados indicam que FJNB apresenta efeitos ansiolíticos significativos através dos parâmetros medidos neste ensaio (Figura 3).

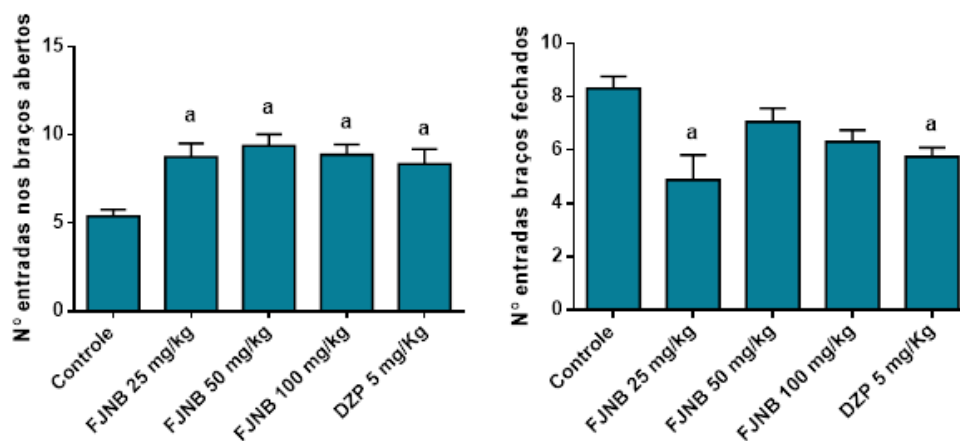


Figura 3. Ação da FJNB no teste de labirinto em cruz elevado em ratos. Os valores representam a média \pm EPM relacionados ao número de entradas nos braços abertos e nos braços fechados. a: $p < 0,05$ vs Controle. Controle: 1% de Tween 80 em água destilada. (ANOVA e teste Tukey). Fonte: Arquivo pessoal.

O teste de labirinto em cruz elevado avalia a atividade ansiolítica. Baseia-se em respostas a ambientes novos que evocam curiosidade e medo a riscos, criando um conflito entre aproximação ou fuga pelo animal que geralmente apresenta uma tendência a explorar e passar mais tempo nos espaços dos braços fechados. Este comportamento deve-se ao fato que os braços abertos representam um medo ao novo e aos riscos. Quanto maiores os níveis de ansiedade, menor é o número de entradas nos braços abertos e o tempo de permanência nos mesmos. Esses parâmetros constituem uma avaliação válida de análise do comportamento de ansiedade (Rodgers et al., 1996; Montgomery, 1955). A tigmotaxia no LCE está conexas a do campo aberto, referente à tendência de animais se esquivarem de ambientes novos, áreas abertas e locais altos. Ansiolíticos benzodiazepínicos como o Diazepam promovem efeito anti-tigmotático, atuam de modo seletivo nos receptores A do GABA ($GABA_A$) que medeiam o sistema de neurotransmissão inibitória do SNC (Bush et al., 2007; Katzung, 2004; Choleris et al., 2001).

Aragão et al. (2006) e Santos (2013), constataram um aumento no tempo de permanência e no número de entradas nos braços abertos, nos grupos tratados pela mistura de α,β -amirina, apontando sua ação ansiolítica. Este resultado vai ao encontro do presente estudo, onde a FJNB também apresentou efeitos positivos quanto à ação ansiolítica, visto que aumentou o número de entrada nos braços abertos, assim como o grupo tratado com Diazepam, sugerindo que a FJNB pode estar atuando no receptor $GABA_A$.

Entretanto, observou-se que o látex não apresentou ação ansiolítica, visto que não houve quantidades significativas de entradas nos braços abertos e, conseqüentemente, um número maior de entradas nos braços fechados do aparelho. Provavelmente este resultado deve-se à interação dos triterpenos α,β -amirina e lupeol com outros componentes do látex, que podem ter exercido influência nesta ação, resultando em ausência no parâmetro avaliado.

CONCLUSÃO

Neste estudo, observou-se que o látex de *H. drasticus* não demonstrou efeito ansiolítico significativo, o que pode ser atribuído à interação dos triterpenos presentes no látex com outros componentes que podem ter influenciado essa ação, resultando na ausência de efeitos no parâmetro avaliado. A FJNB, proveniente do látex da janaguba, demonstrou potencial ansiolítico e pode ser considerada como uma possível alternativa no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento dos transtornos de ansiedade.

Esses achados destacam a importância da pesquisa de novas substâncias bioativas para o tratamento da ansiedade, especialmente de origem vegetal, com o objetivo de superar os desafios relacionados aos efeitos colaterais e à toxicidade dos medicamentos convencionais. No entanto, são necessários mais estudos para aprofundar o conhecimento sobre a FJNB, como a identificação dos compostos ativos responsáveis pela atividade ansiolítica e a realização de estudos de segurança e eficácia em modelos adicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andreatini, R., Boerngen-Lacerda, R., & Zorzetto Filho, D. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 23, 233-242. DOI: 10.1590/S1516-44462001000400011
- APA - American Psychiatric Association (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5. ed. Washington: Artmed Editora.
- APA - American Psychiatric Association (2022). *DSM-5-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5. ed. Washington: Artmed Editora,
- Aragão, G. F., Carneiro, L. M., Junior, A. P., Vieira, L. C., Bandeira, P. N., Lemos, T. L., & Viana, G. D. B. (2006). A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(4), 827-834. DOI: 10.1016/j.pbb.2006.11.019
- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., ... & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439. DOI: 10.1177/0269881114525674
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Möller, H. J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders, ... & WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. (2008). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress


- disorders—first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(4), 248-312. DOI: 10.1080/15622970802465807
- Braga, J. E. F., Pordeus, L. C., Silva, A. T. M. C. D., Pimenta, F. C. F., Diniz, M. D. F. F. M., & Almeida, R. N. D. (2010). Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. *Rev. bras. ciênc. saúde*, 93-100. DOI: 10.4034/RBCS.2010.14.02.13
- Bush, D. E., & Vaccarino, F. J. (2007). Individual differences in elevated plus-maze exploration predicted progressive-ratio cocaine self-administration break points in Wistar rats. *Psychopharmacology*, 194, 211-219. DOI: 10.1007/s00213-007-0835-7
- Choleris, E., Thomas, A. W., Kavaliers, M., & Prato, F. S. (2001). A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(3), 235-260. DOI: 10.1016/S0149-7634(01)00011-2
- De-Almeida, S. C. X., da-Silva, Â., Sousa, N. R. T., Amorim, I. H. F., Leite, B. G., Neves, K. R. T., ... & de-Barros Viana, G. S. (2019). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52. DOI: 10.1590/1414-431X20197798
- Graeff, F. G., Brandão, M. L., Guimarães, F. S., Viana, G., & Viana, M. D. B. (1999). *Neurobiologia das doenças mentais*. São Paulo: Editora Lemos.
- Graeff, F. G., & Hetem, L. (2004). *Transtornos de ansiedade*. 1a. ed, 409-419.
- Katzung, B. G.; Masters, S. B.; Trevor, A. J. (2004). (Eds.). *Basic & clinical pharmacology*, vol. 8. New York, NY, USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185. DOI: 10.1007/BF00177912
- Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. *Journal of comparative and physiological psychology*, 48(4), 254. DOI: 10.1037/h0043788
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nice Guideline. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Subject to Notice of rights, United Kingdom, 2019;1-41. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-35109387756997>.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149-167. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7
- Ribeiro, L., Busnello, J. V., & Kapczinski, F. (1999). Neurofisiologia dos transtornos da ansiedade. Bernik, M. A. (Eds.) *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*. São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 45-57.

- Rodgers, R. J., Johnson, N. J. T., Cole, J. C., Dewar, C. V., Kidd, G. R., & Kimpson, P. H. (1996). Plus-maze retest profile in mice: importance of initial stages of trial 1 and response to post-trial cholinergic receptor blockade. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 41-50. DOI: 10.1016/0091-3057(95)02156-6
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (2017) *Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry* (10a ed.). Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer.
- Santos, A. C. B., Silva, M. A. P., Santos, M. A. F., & Leite, T. R. (2013). Levantamento etnobotânico, químico e farmacológico de espécies de *Apocynaceae* Juss. ocorrentes no Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15, 442-458. DOI: 10.1590/S1516-05722013000300019
- Sousa, F. C., Melo, C. T., Citó, M. C., Félix, F. H. C., Vasconcelos, S. M., Fonteles, M. M., ... & Viana, G. S. (2008). Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18, 642-654. DOI: 10.1590/S0102-695X2008000400023

Decomposição em Valores Singulares em Multirresolução na Classificação de Arritmias Cardíacas

Recebido em: 28/11/2023

Aceito em: 06/12/2023

 10.46420/9786585756167cap4

Bruno Rodrigues de Oliveira 

INTRODUÇÃO

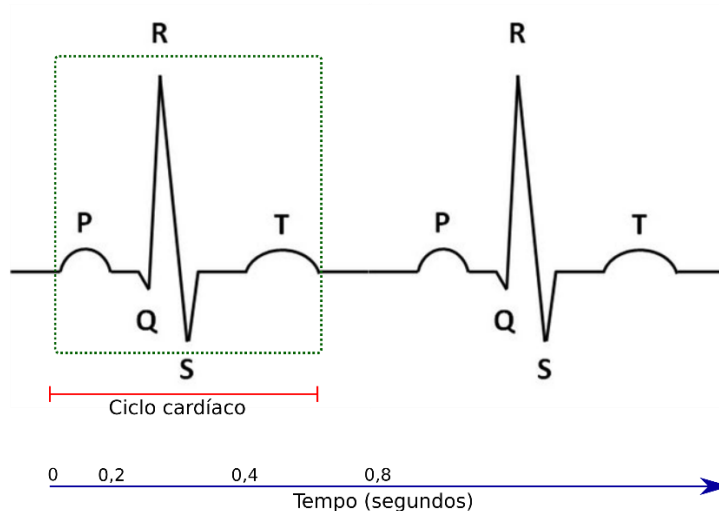
O coração, composto por quatro câmaras (dois átrios superiores e dois ventrículos inferiores), desempenha um papel crucial no sistema circulatório. O átrio direito recebe sangue através das veias cava superior e inferior, enquanto o átrio esquerdo recebe sangue das veias pulmonares. Esses átrios bombeiam o sangue para os ventrículos direito e esquerdo, respectivamente, os quais, por sua vez, impulsionam o sangue para as artérias pulmonar e aórtica. A atividade de bombeamento mais vigorosa é executada pelos ventrículos, considerados bombas principais, enquanto os átrios são considerados bombas secundárias, responsáveis por alimentar os ventrículos (Guyton & Hall, 2006).

O coração funcionalmente dividido em direito e esquerdo possui responsabilidades específicas. O coração direito bombeia o sangue para os pulmões, enquanto o coração esquerdo recebe o sangue oxigenado dos pulmões e o distribui para os órgãos sistêmicos, incluindo o próprio coração. Em condições normais, o Nódulo SA é o marco-passo cardíaco, gerando impulsos elétricos que se propagam através de sinapses sincronizadas. Este impulso chega ao Nódulo Atrioventricular (AV), onde há um retardo de aproximadamente 130 ms (milessegundo) para permitir a contração dos átrios antes dos ventrículos. O impulso continua seu caminho através das fibras de Purkinge, um sistema de células de condução rápida, que o distribui às células ventriculares (Mohrman, 2011). O impulso elétrico gerado no Nódulo SA atinge as paredes externas dos átrios entre 30 e 90 ms, chega ao Nódulo AV após cerca de 30 ms, sofre um retardo de aproximadamente 100 ms antes de alcançar as paredes dos ventrículos, que ocorre em cerca de 170 a 190 ms. Finalmente, atinge a superfície pericárdica após aproximadamente 200 a 210 ms (Guyton & Hall, 2006).

Além do Nódulo SA, as fibras do Nódulo AV e do sistema de Purkinge também têm capacidade excitatória, sendo consideradas marca-passos latentes. A frequência de impulsos elétricos rítmicos emitidos por essas fibras varia entre 40 a 60 bpm e 15 a 40 bpm, respectivamente, enquanto a do Nódulo SA é geralmente em torno de 70 a 80 bpm (batimentos por minuto) (Guyton & Hall, 2006). Em situações normais, as células do Nódulo SA assumem a função de marca-passo cardíaco devido à sua despolarização mais rápida. No entanto, em condições anômalas, como a presente pesquisa aborda, pode

ocorrer a ativação de marca-passos ectópicos, onde outras células cardíacas assumem essa função devido a bloqueios ou descargas elétricas inadequadas (Costanzo, 2014).

O Eletrocardiograma (ECG) é uma representação gráfica no tempo das alterações do potencial elétrico gerado pelas células cardíacas. Este sinal resulta da soma dos potenciais elétricos individuais produzidos pelo miocárdio (Mohrman, 2011; Guyton & Hall, 2006) e é registrado por meio de eletrodos posicionados em locais específicos. A onda R, refletindo o pico de voltagem durante a despolarização ventricular, é a de maior amplitude no ECG, e compõe o complexo QRS. A onda P representa a despolarização atrial, sendo mais suave e de menor amplitude devido à menor velocidade de propagação nos átrios. Da mesma forma, a onda T, refletindo a repolarização ventricular, tem amplitude menor pela volta ao potencial de repouso (Mohrman, 2011). A figura a seguir ilustra as formas das ondas características encontradas nos sinais de ECG, com destaque para um ciclo cardíaco (início da onda P até o fim da onda T).



Fonte: De Oliveira (2020).

Devido à dissipação parcial do potencial elétrico até a superfície corporal, os potenciais de ação medidos pelos eletrodos são significativamente reduzidos. Para eletrodos nos braços ou em um braço e uma perna, os potenciais medidos são aproximadamente 1 a 1,5 mV (micro volt) para o complexo QRS, 0,1 a 0,3 mV para a onda P e 0,2 a 0,3 mV para a onda T (Guyton e Hall, 2006).

O registro do ECG pode ser realizado em diferentes regiões do corpo, sendo cada combinação de eletrodos designada como uma derivação. A derivação bipolar dos membros, utilizando eletrodos nos braços e pernas (punhos e tornozelos), é uma das derivações convencionais, formando o Triângulo de Einthoven, onde cada derivação mede a diferença de potencial entre os vértices desse triângulo. As derivações apresentam características distintas no sinal de ECG devido à posição dos eletrodos.

O ritmo cardíaco desempenha um papel crucial no funcionamento do coração e, por consequência, no sistema cardiovascular. As arritmias, caracterizadas por ritmos anormais, são

primariamente atribuídas a três causas principais: 1) ritmo não normal do marca-passo sinusal, 2) bloqueios do impulso elétrico e 3) marca-passo ectópico (Guyton & Hall, 2006).

A Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) estabelece um padrão classificatório para diferentes batimentos cardíacos, amplamente utilizado em pesquisas relacionadas ao eletrocardiograma e reconhecimento de arritmias (AAMI, 1987).

Bloqueio de ramo: resultante do bloqueio dos ramos direito e esquerdo do feixe de His, leva o músculo ventricular a conduzir o impulso elétrico, resultando no alargamento do complexo QRS no ECG, com duração superior a 120 ms em bloqueios totais e entre 100 a 120 ms em bloqueios parciais (Loscalzo, 2013). Outras características incluem uma onda S mais proeminente e possivelmente inversão da onda T (Hess, 2002).

O escape atrial: ocorre quando um foco atrial assume a função de marca-passo devido a anormalidades no Nódulo SA, drogas, ou bloqueio do impulso elétrico (Woods et al., 2005), resultando em um batimento fora do Nódulo SA. Similarmente, o escape atrioventricular envolve o Nódulo AV assumindo a função de marca-passo devido à bradicardia sinusal, bloqueio do impulso elétrico ou parada sinusal, compensando a falha do Nódulo SA.

As contrações prematuras, que ocorrem antes do tempo normal ditado pelo Nódulo SA, podem ser atriais, atrioventriculares, supraventriculares e ventriculares. Contrações Prematuras Atriais apresentam padrões específicos no ECG, como antecipação temporal do início das ondas características, leves mudanças no segmento PR e uma pausa compensatória devido ao Nódulo SA reassumir a função de marca-passo (Guyton & Hall, 2006).

As Contrações Prematuras Atrioventriculares podem resultar em diferentes manifestações no ECG dependendo da localização das células juncionais que despolarizam (Netter, 2015). Já as Contrações Prematuras Ventriculares ocorrem quando um foco ectópico abaixo do Nódulo AV assume a função de marca-passo nos ventrículos, podendo resultar de reentrada ou anomalias na geração de potenciais de ação do Nódulo SA ou AV (Guyton & Hall, 2006). As Contrações Prematuras Supraventriculares, ocorrendo nos átrios ou Nódulo AV, são caracterizadas por uma pausa não-compensatória no ECG, com intervalo RR menor que o normal devido à despolarização prematura do Nódulo SA (Woods et al., 2005).

Por fim, o Escape Ventricular ocorre quando um foco ectópico ventricular assume a função de marca-passo, resultando em um ritmo idioventricular com frequência cardíaca de 20 a 40 bpm, podendo ser causado por anormalidades na geração de potenciais de ação ou bloqueio total do impulso elétrico no Nódulo AV (Aehlert, 2018). A morfologia alargada do complexo QRS, semelhante a um bloqueio de ramo, é observada mesmo na ausência de bloqueio total do Nódulo AV, caso o foco do escape esteja no início do tronco do feixe de His.

Vários métodos têm sido propostos nas últimas décadas para o reconhecimento de arritmias cardíacas utilizando algoritmos computacionais. Estes métodos propõe-se a auxiliar os cardiologistas na

árdua tarefa de classificação das arritmias presentes em um sinal de ECG, o qual pode ter durações longas, como de mais de 24 horas, nos casos dos registros realizados por monitoramento ambulatorial com dispositivos Holter.

Neste trabalho é investigada a utilização da MRSVD para extração de atributos dos sinais de ECG. Estes atributos são empregados em métodos de aprendizado de máquina para a obtenção de modelos para classificação de arritmias cardíacas. Pretende-se, portanto, verificar a viabilidade destes atributos para esta classificação com foco maior nos atributos e não no aprendizado de máquina.

DECOMPOSIÇÃO EM VALORES SINGULARES EM MULTIRRESOLUÇÃO

A Decomposição em Valores Singulares em Multirresolução, denominada em inglês como *Multiresolution Singular Value Decomposition* (MRSVD), foi concebida por Kakarala e Ogunbona (2001) e tem sido empregada em diversas aplicações, notadamente na inserção de marcas d'água em imagens (Ganic & Eskicioglu, 2004), compressão de imagens (Ashin, Morimoto & Vaillancourt, 2005), encriptação de imagens e reconhecimento facial (Bhatnagar et al., 2014), avaliação da qualidade de imagens (Saha, Bhatnagar & Wu, 2012) e detecção de complexos QRS no eletrocardiograma (ECG) (Oliveira, Duarte & Vieira Filho, 2015) e remoção de ruído de sinais de ECG (De Oliveira & Duarte, 2022).

A MRSVD encontra inspiração na Análise Multirresolução proposta por Mallat (2009), que estabelece os fundamentos da Transformada Wavelet Discreta (Discrete Wavelet Transform – DWT). A semelhança entre MRSVD e DWT reside na aplicação de um banco de filtros de dois canais para a obtenção da decomposição dos sinais. No entanto, a MRSVD diferencia-se ao derivar os filtros de aproximação e detalhes a partir dos sinais analisados em cada nível de decomposição, enquanto a DWT emprega filtros fixos em todos os níveis. Adicionalmente, a DWT pode ser implementada utilizando diversas bases, que podem ser ortogonais ou não. Por outro lado, a MRSVD utiliza exclusivamente bases ortogonais resultantes da decomposição em valores singulares.

Seja $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$ uma matriz real. A Decomposição em Valores Singulares (DVS ou SVD em inglês) dela é dada por $A = U\Sigma V^T$, onde $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$ e $V \in \mathbb{R}^{n \times n}$ são matrizes ortogonais e Σ uma matriz de elementos não-nulos. Estes são os valores singulares $\sigma(i) = \sqrt{\lambda(i)}$, sendo que $\lambda(i)$ são os autovalores da decomposição espectral dos produtos da matriz pela sua transposta, ou seja, AA^T e $A^T A$, associados aos autovetores à esquerda $u_i \in U$ e à direita $v_i \in V$. Os valores singulares são ordenados de tal maneira que $\sigma(1) \geq \sigma(2) \geq \dots \geq \sigma(r) > 0$, e $r = \min(m, n)$ é o posto da matriz A .

Na MRSVD a DVS é aplicada sucessivamente sobre sinais resultantes das decomposições anteriores. Estes sinais têm, por definição, resoluções cada vez menores devido ao processo de subamostragem. Ou seja, a cada novo nível de decomposição, o sinal tem metade das amostras do nível anterior. Logo, para um sinal de comprimento N , no l -ésimo nível de resolução tem-se $N/2^l$ amostras.

Para aplicar a MRSVD em um sinal $y(t)$ faz-se necessário o seguinte procedimento. Para L níveis de decomposição toma-se $\phi_0(t) = y(t)$, $N_l = N/2^l$ e $l = 1, 2, \dots, L$, faz-se:

$$Y_l = \begin{bmatrix} \phi_{l-1}(1) & \phi_{l-1}(3) & \phi_{l-1}(5) & \phi_{l-1}(7) & \dots & \phi_{l-1}(2N_l - 1) \\ \phi_{l-1}(2) & \phi_{l-1}(4) & \phi_{l-1}(6) & \phi_{l-1}(8) & \dots & \phi_{l-1}(2N_l) \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$\bar{Y}_l = Y_l H_{N_l} \quad (2)$$

$$\bar{Y}_l = U_l S_l V_l^T \quad (3)$$

$$\tilde{Y}_l = U_l^T \bar{Y}_l \quad (4)$$

$$\phi_l = \tilde{Y}_l(1, \cdot) \quad (5)$$

$$\psi_l = \tilde{Y}_l(2, \cdot) \quad (6)$$

onde ϕ_l e ψ_l são denominadas, respectivamente, de componentes de aproximação e detalhes, em analogia a nomenclatura adotada na DWT.

As equações (1)-(6) podem ser resumidas na transformação $Y \rightarrow \{\phi_L, \{\psi_l\}_{l=1}^L, \{U_l\}_{l=1}^L\}$. Portanto, a fim de reconstruir Y é necessário empregar as componentes de aproximação ϕ_L , detalhes $\{\psi_l\}_{l=1}^L$ e dos filtros de decorrelação $\{U_l\}_{l=1}^L$. Esta operação inversa (reconstrução) é obtida implementando as equações (7)-(10).

$$\tilde{Y}_q = \begin{bmatrix} \phi_q \\ \psi_q \end{bmatrix} \quad (7)$$

$$\bar{Y}_q = U_q^T \tilde{Y}_q \quad (8)$$

$$\bar{Y}_q + \mu_q = Y_q \quad (9)$$

$$\phi_{q-1} = [Y_q(1, 1), Y_q(2, 1), Y_q(1, 2), Y_q(2, 2), \dots, Y_q(1, 2N_q), Y_q(2, 2N_q)] \quad (10)$$

Mais detalhes sobre a MRSVD, incluindo sua implementação computacional, podem ser encontradas em Kakarala e Ogunbona (2001) e De Oliveira e Duarte (2022).

MÉTODOS PROPOSTOS

Para treinamento e teste dos modelos de aprendizado de máquina juntamente com os atributos extraídos empregando a MRSVD, foi utilizada a base de dados MIT/BHI Arrhythmia Database (ARDB) que contém 48 registros de meia hora de gravações de Eletrocardiograma (ECG) de dois canais, obtidos de 47 sujeitos estudados pelo Laboratório de Arritmias do Beth Israel Hospital em Boston (BIH) entre 1975 e 1979. Vinte e três gravações foram escolhidas aleatoriamente a partir de um conjunto de 4000 gravações de ECG ambulatorial de 24 horas coletadas de uma população mista de pacientes internados e pacientes ambulatoriais. As 25 gravações restantes foram selecionadas do mesmo conjunto para incluir arritmias menos comuns, mas clinicamente significativas, que não estariam bem representadas em uma amostra aleatória pequena. Os registros foram digitalizados a 360 Hz por canal, com resolução de 11 bits em uma faixa de 10 mV. Dois ou mais cardiologistas anotaram independentemente cada registro,

localizando as ondas R e desacordos foram resolvidos para obter as anotações de referência legíveis por computador para cada batimento (aproximadamente 110.000 anotações no total).

Existem algumas etapas comumente empregadas para a implementação de sistemas de reconhecimento de arritmias cardíacas. Uma delas é a detecção dos complexos QRS. Entretanto, como a base de dados ARDB já possui as anotações das localizações das ondas R, esta etapa não será implementada aqui. Portanto, os segmentos de ECG utilizados para o processamento (extração de atributos) serão calculados como $0,75 \times 360$, o que equivale a 270 amostras para cada ciclo cardíaco, sendo que o ponto médio desses segmentos é a localização da onda R associada. O valor 0,75 corresponde a duração (em segundos) média de um ciclo cardíaco, enquanto que 360 representa a taxa de amostragem dos sinais de ECG.

A Tabela 1 exibe a quantidade de batimentos por registro ECG considerando as arritmias de acordo com a AAMI, conforme discriminadas no Quadro 1 onde as letras entre parênteses designam os tipos dos batimentos cardíacos e as letras maiúsculas na primeira linha designam as classes dos batimentos. Foi mantida as nomenclaturas em inglês, pois é o padrão adotado em todas as pesquisas relacionados ao tema investigado.

Nota-se no Quadro 1 que a classe “N” ou “Normal” compreende vários tipos de batimentos cardíacos além do “batimento normal” também designado pela letra “N”.

Quadro 1. Classes de batimentos cardíacos pela AAMI. Fonte: Luz et al. (2013).

The AAMI heartbeat class	N	SVEB	VEB	F	Q
Description	Any heartbeat not in the S, V, F, or Q class	Supraventricular ectopic beat	Ventricular ectopic beat	Fusion beat	Unknown beat
MIT-BIH heartbeat types (code)	Normal beat (N) Left bundle branch block beat (L) Right bundle branch block beat (R) Atrial escape beat (e) Nodal (junctional) escape beat (j)	Atrial premature beat (A) Aberrated atrial premature beat (a) Nodal (junctional) premature beat (J) Supraventricular premature beat (S)	Premature ventricular contraction (V) Ventricular escape beat (E)	Fusion of ventricular and normal beat (F)	Paced beat (P) Fusion of paced and normal beat (f) Unclassified beat (U)

Na Tabela 1 observa-se que a quantidade de batimentos cardíacos tanto para batimento da classe N (conforme Quadro 1) como para os arrítmicos (classes SVEB, VEB, F e Q) variam de paciente para paciente. Tanto que alguns pacientes sequer apresentam certos tipos de arritmias. Esta distribuição é esperada dada a seleção que foi realizada dos pacientes para compor a base de dados. Entretanto, ela pode enviesar os modelos de aprendizado de máquina se considerarmos a classificação de cada uma das classes separadamente. Isto ocorreria, pois, algumas arritmias tem poucos batimentos, como as do tipo “J”, e “e”, por exemplo. Por este motivo, optou-se nesta pesquisa por separar os batimentos cardíacos em duas classes maiores: “Normal” (N) que engloba todos os batimentos da classe “N” de acordo com o Quadro 1, e “Anormal” (O) que consistiria de todos os demais batimentos.

Tabela 1. Quantidade de batimentos cardíacos para cada um dos registros da base ARDB. Fonte: Goldberger et al. (2000).

Registro	Classes de batimentos cardíacos															Total
	N	L	R	e	j	A	a	J	S	V	E	F	P	f	U	
100	2239	0	0	0	0	33	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2273
101	1860	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1865
102	99	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	2028	56	0	2187
103	2082	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2084
104	163	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1380	666	18	2229
105	2526	0	0	0	0	0	0	0	0	41	0	0	0	0	5	2572
106	1507	0	0	0	0	0	0	0	0	520	0	0	0	0	0	2027
107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	0	0	2078	0	0	2137
108	1740	0	0	0	1	4	0	0	0	17	0	2	0	0	0	1763
109	0	2492	0	0	0	0	0	0	0	38	0	2	0	0	0	2532
111	0	2123	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2124
112	2537	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2539
113	1789	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1795
114	1820	0	0	0	0	10	0	2	0	43	0	4	0	0	0	1879
115	1953	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1953
116	2302	0	0	0	0	1	0	0	0	109	0	0	0	0	0	2412
117	1534	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1535
118	0	0	2166	0	0	96	0	0	0	16	0	0	0	0	0	2278
119	1543	0	0	0	0	0	0	0	0	444	0	0	0	0	0	1987
121	1861	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1863
122	2476	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2476
123	1515	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1518
124	1531	0	0	0	5	2	0	29	0	47	0	5	0	0	0	1619
200	1743	0	0	0	0	30	0	0	0	826	0	2	0	0	0	2601
201	1625	0	0	0	10	30	97	1	0	198	0	2	0	0	0	1963
202	2061	0	0	0	0	36	19	0	0	19	0	1	0	0	0	2136
203	2529	0	0	0	0	0	2	0	0	444	0	1	0	0	4	2980
205	2571	0	0	0	0	3	0	0	0	71	0	11	0	0	0	2656
207	0	1457	86	0	0	107	0	0	0	105	105	0	0	0	0	1755
208	1586	0	0	0	0	0	0	0	2	992	0	373	0	0	2	2955
209	2621	0	0	0	0	383	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3005
210	2423	0	0	0	0	0	22	0	0	194	1	10	0	0	0	2650
212	923	0	1825	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2748
213	2641	0	0	0	0	25	3	0	0	220	0	362	0	0	0	3251
214	0	2003	0	0	0	0	0	0	0	256	0	1	0	0	2	2262
215	3195	0	0	0	0	3	0	0	0	164	0	1	0	0	0	3363
217	244	0	0	0	0	0	0	0	0	162	0	0	1542	260	0	2208
219	2082	0	0	0	0	7	0	0	0	64	0	1	0	0	0	2154
220	1954	0	0	0	0	94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2048
221	2031	0	0	0	0	0	0	0	0	396	0	0	0	0	0	2427
222	2062	0	0	0	212	208	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2483
223	2029	0	0	16	0	72	1	0	0	473	0	14	0	0	0	2605
228	1688	0	0	0	0	3	0	0	0	362	0	0	0	0	0	2053
230	2255	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2256
231	314	0	1254	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1571
232	0	0	397	0	1	1382	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1780
233	2230	0	0	0	0	7	0	0	0	831	0	11	0	0	0	3079
234	2700	0	0	0	0	0	0	50	0	3	0	0	0	0	0	2753
Total	76584	8075	5728	16	229	2546	150	83	0	7130	106	803	7028	982	33	109495

Visto que a quantidade de níveis de decomposição da MRSVS deve ser escolhida *a priori*, optou-se por realizar uma análise frequencial dos batimentos cardíacos a fim de descobrir, por inspeção do intervalo de frequência, quais são as bandas de maior interesse para a extração dos atributos. Para tanto foram selecionados segmentos de cada tipo de batimento cardíaco de acordo com o Quadro 1 de todos os registros da base de dados ARDB. Após foi calculado o sinal médio sobre o qual foi obtida a Densidade Espectral de Potência (*Power Spectral Density* (PSD)) para análise das frequências.

Após essas análises prévias, realizou-se a escolha da quantidade de níveis de decomposição e também das componentes de aproximação e detalhes utilizadas para comporem os atributos fornecidos ao método de aprendizado de máquina.

Como o propósito deste trabalho é investigar a viabilidade da utilização das componentes em multirresolução da MRSVD, optou-se por empregar um algoritmo de aprendizado de máquina simples, denominado de K-Nearest Neighbours (KNN) que é um método supervisionado de classificação e regressão amplamente utilizada nas mais diversas tarefas. No KNN, cada instância de dados é representada como um ponto em um espaço n-dimensional, onde n é o número de características (atributos). O algoritmo opera com base na proximidade espacial, classificando ou prevendo um novo ponto de dados com base na maioria dos k vizinhos mais próximos. Na fase de treinamento, o algoritmo armazena os pontos de dados do conjunto de treinamento. Durante a fase de teste, para classificar ou prever uma nova instância, o KNN calcula a distância entre a nova instância e todos os pontos de treinamento. A métrica de distância comumente usada é a distância euclidiana. Os k vizinhos mais próximos da nova instância são selecionados, e a classe mais frequente é atribuída à nova instância. O valor de k é um hiper-parâmetro ajustável, geralmente escolhido empiricamente ou através de técnicas como validação cruzada. Como aqui não se pretende ajustar o algoritmo de aprendizado de máquina, mas apenas verificar a viabilidade dos atributos da MRSVD, então optou-se por fixar $k = 1$.

Para as implementações computacionais foram utilizados a linguagem de programação Python para extração dos atributos e o software Weka para o aprendizado de máquina. De todos os dados da base ARDB, 50% foram utilizados na etapa de treinamento e 50% na etapa de teste do KNN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Figuras 1 a 5 mostram os batimentos médios para cada tipo de batimento cardíaco discriminado no Quadro 1 e também os PSD de cada um deles. Analisando estas figuras, pode-se destacar os intervalos de frequências aproximados para cada tipo de batimento, considerando como PSD mínimo o valor de $2 \times 10^{-4} \text{ mV}^2/\text{Hz}$, como aqueles apresentados na Tabela 2, de onde pode-se observar que a frequência mínima é 0,02 Hz para arritmia do tipo “P” (*paced beat*), e a máxima é 35,80 Hz para arritmia do tipo “a” (*aberrated atrial premature beat*).

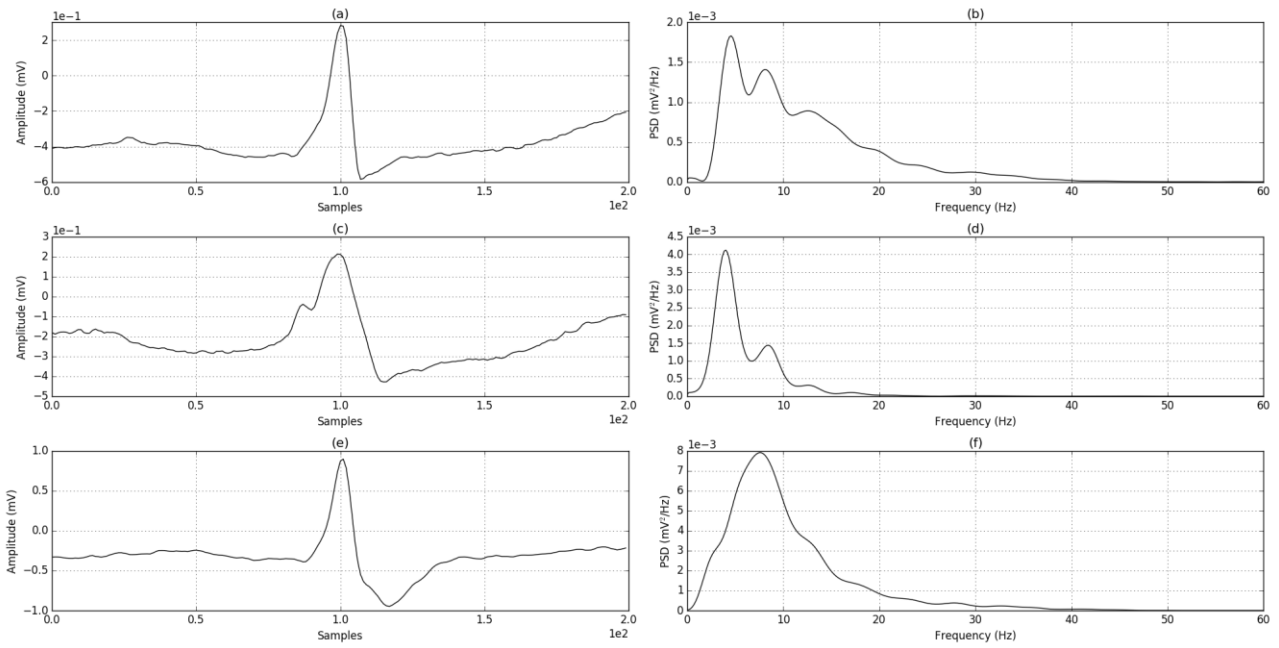


Figura 1. Batimentos das classes “N” (a), “L” (c) e “R” (e), e seus respectivos espectros de frequências (b), (d) e (f).

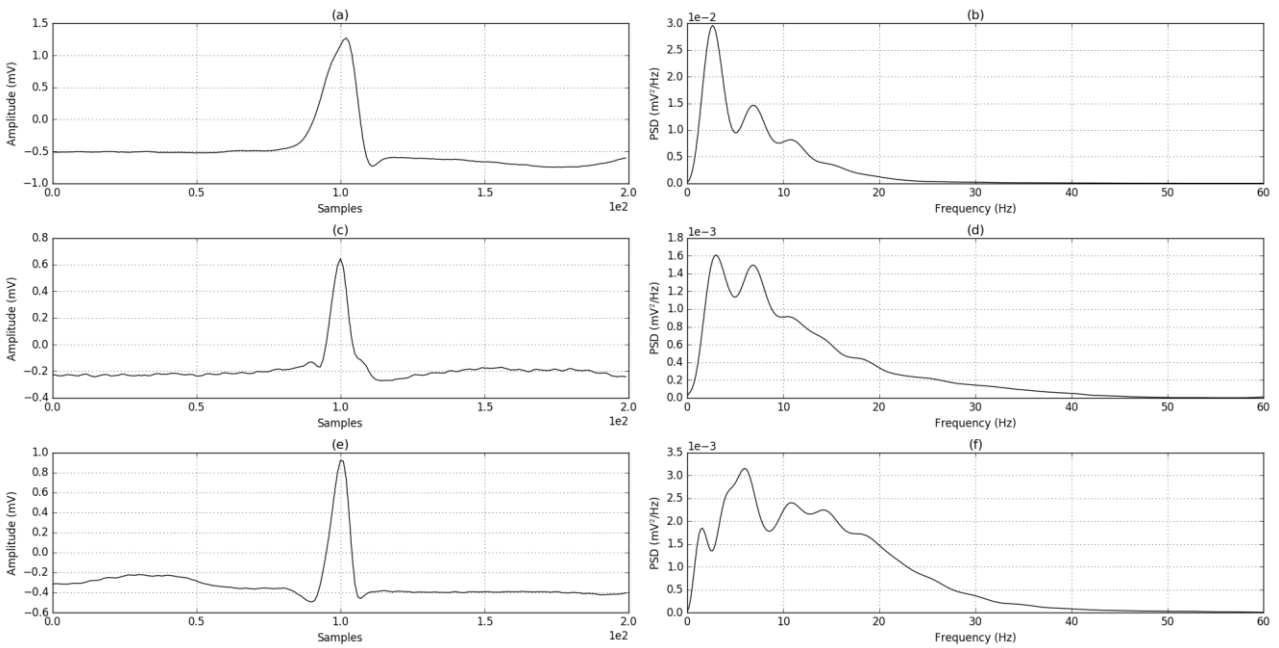


Figura 2. Batimentos das classes “e” (a), “j” (c) e “A” (e), e seus respectivos espectros de frequências (b), (d) e (f).

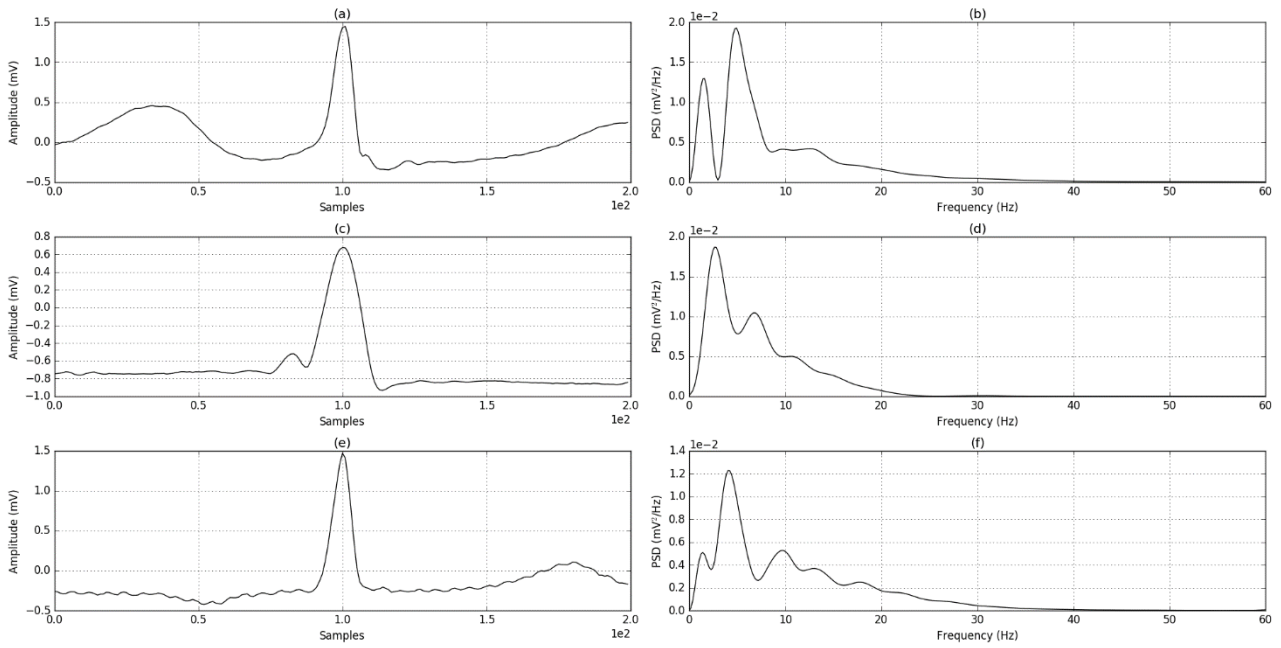


Figura 3. Batimentos das classes “a” (a), “J” (c) e “S” (e), e seus respectivos espectros de frequências (b), (d) e (f).

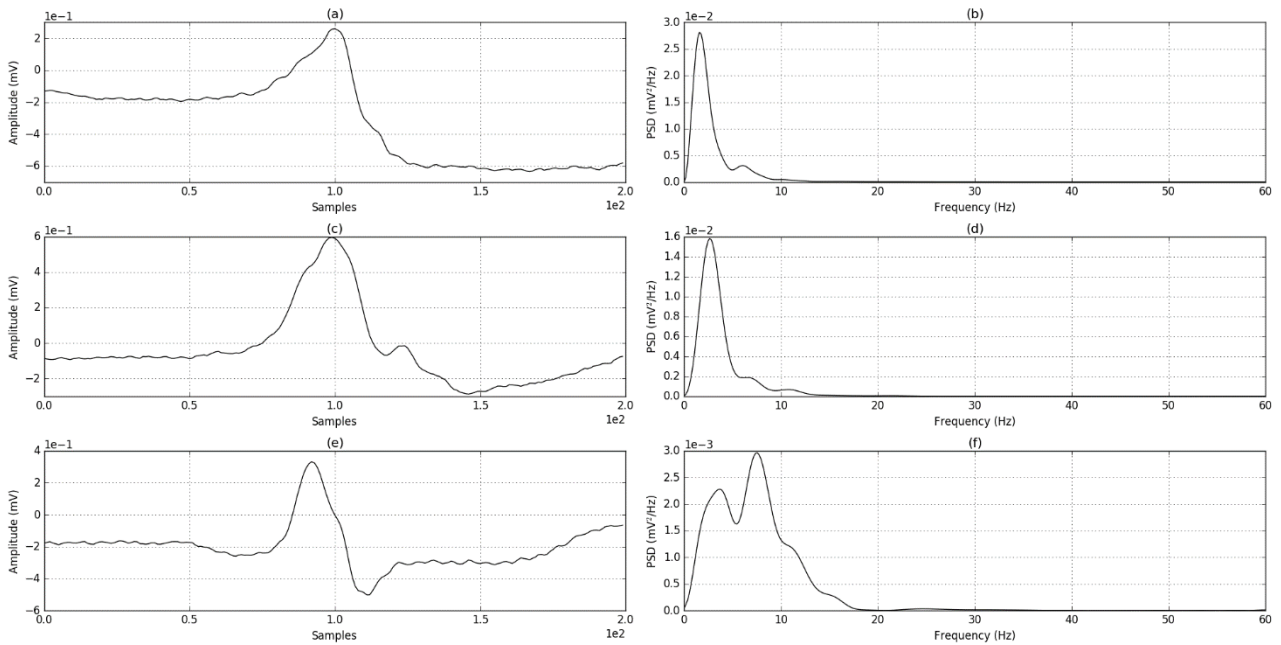


Figura 4. Batimentos “V” (a), “E” (c) e “F” (e), e seus respectivos espectros de frequências (b), (d) e (f).

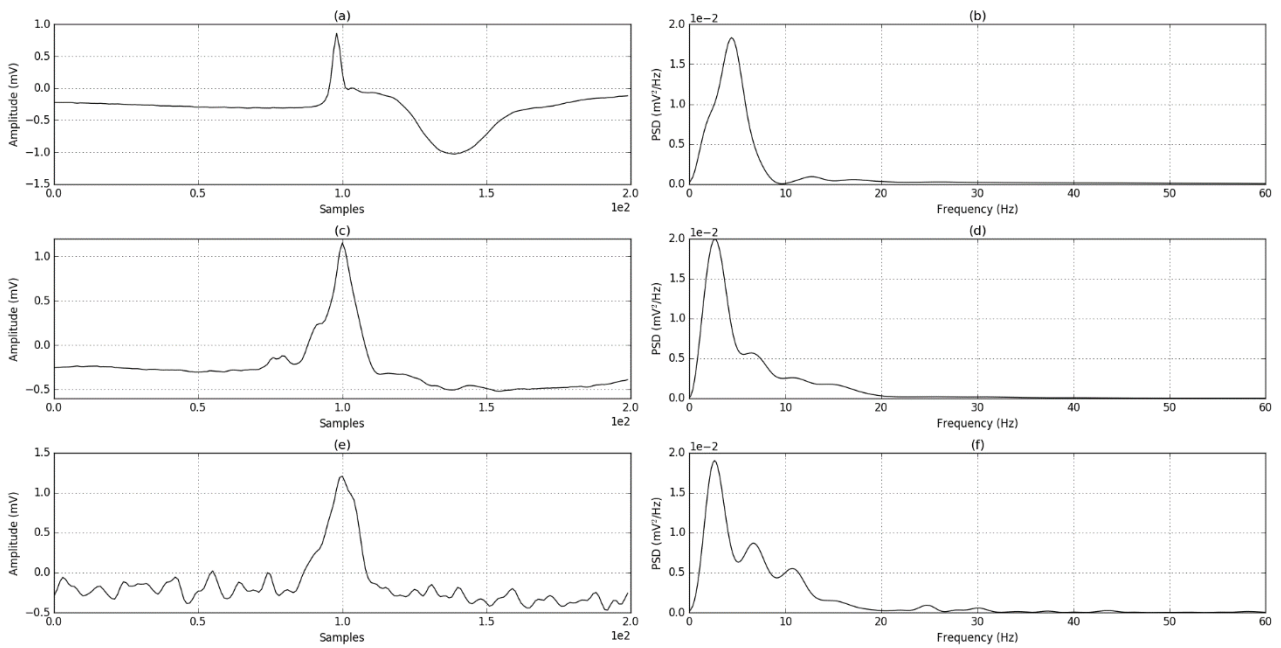


Figura 5. Batimentos “P” (a), “F” (c) e “U” (e), e seus respectivos espectros de frequências (b), (d) e (f).

Tabela 2. Intervalo de frequências aproximados mais relevantes de cada tipo de batimento cardíaco.

Classe batimento	Intervalo de frequência (Hz)
N	2,50 – 24,50
L	1,20 – 13,70
R	0,60 – 30,50
e	0,03 – 30,00
j	0,80 – 26,40
A	0,25 – 33,00
a	0,05 – 35,80
J	0,05 – 22,45
S	0,15 – 34,10
V	0,03 – 12,25
E	0,18 – 13,00
F	0,37 – 16,05
P	0,02 – 9,05
f	0,09 – 21,00
	0,04 – 20,50
U	20,80 – 26,16
	27,20 – 31,48
Mínimo e Máximo Geral	0,02 – 35,80

Como já mencionado a cada novo nível de decomposição o sinal é subamostrado, tomando-se metade de suas amostras. Logo, pelo Teorema de Nyquist, a cada nível de decomposição tem-se a seguinte cobertura de frequência pela MRSVD (Tabela 3), considerando um banco de filtros ideal e que a taxa de amostragem dos sinais de ECG da base de dados ARDB é de 360 Hz.

Tabela 3. Intervalos de frequência ideal dos filtros de decomposição da MRSVD.

Nível de decomposição	Intervalo frequência (Hz)	
	Aproximação	Detalhes
1	0 – 90	90 – 180
2	0 – 45	45 – 90
3	0 – 22,5	22,5 – 45
4	0 – 11,25	11,25 – 22,5
5	0 – 5,625	5,625 – 11,25

Assim, confrontando os intervalos de frequências das Tabelas 2 e 3, nota-se que a componente de aproximação no 2º nível de decomposição (0 – 45 Hz), contém todas as informações frequenciais necessárias para expressar qualquer das arritmias consideradas, de um modo aproximado ao menos. Já a componente de detalhe, neste mesmo nível, contém informações de alta frequência, e pode conter ruídos como de 60/50Hz típicos de sinais de ECG quando de sua aquisição. No entanto, no 3º, 4º e 5º nível de decomposição, as componentes de detalhes têm informações frequenciais relevantes para alguns batimentos.

O Quadro 2 mostra a intersecção das tabelas anteriores em relação ao conteúdo de frequência. Na coluna Batimento*, consta os batimentos cujo conteúdo de frequência está amplamente coberto na sub-banda de decomposição, ou seja, apenas se todas as frequências daquele batimento estão no intervalo de frequências da sub-banda. Na coluna Batimento°, constam os batimentos onde parte do seu conteúdo de frequência é abrangido pelo intervalo da sub-banda de detalhes.

Quadro 2. Resumo do conteúdo informacional (frequencial) encontrado em cada uma das componentes da MRSVD.

Nível dec.	Intervalo frequência (Hz)			
	Aproximação	Batimento*	Detalhes	Batimento°
1	0 – 90	Todos e ruído	90 – 180	Só ruído
2	0 – 45	Todos sem ruído típico	45 – 90	Só ruído
3	0 – 22,5	L, V, E, F, P, f, U (parte)	22,5 – 45	N, R, e, j, A, a, J, S, U (parte)
4	0 – 11,25	P	11,25 – 22,5	Todos, exceto P
5	0 – 5,625	Nenhum	5,625 – 11,25	Todos

Nos experimentos a seguir será testada a seleção da componente de aproximação no segundo nível de resolução da MRSVD para induzir o modelo de aprendizado de máquina utilizando o algoritmo KNN.

Para ter um resultado de controle (um modelo de comparação) sem as informações adicionais fornecidas pela MRSVD, primeiramente as amostras puras dos sinais de ECG são utilizadas para treinamento e teste do algoritmo KNN. Atuando assim, tem-se resultados de performance basilares que servirão para comparação com os resultados obtidos ao empregar os atributos da MRSVD.

Os resultados fornecidos pelo Weka estão discriminados a seguir. Foram mantidas as notações em inglês para padronização das comparações dos resultados.

Correctly Classified Instances	9795	97.95%					
Incorrectly Classified Instances	205	2.05%					
=== Detailed Accuracy By Class ===							
	TP Rate	FP Rate	Precision	Recall	F-Measure	ROC Area	Class
	0.986	0.027	0.973	0.986	0.980	0.979	N
	0.973	0.014	0.986	0.973	0.979	0.979	O
Weighted Avg.	0.980	0.021	0.980	0.980	0.979	0.979	
=== Confusion Matrix ===							
	N	O					
	4953	69	N				
	136	4842	O				

Os resultados mostram que apenas utilizando o KNN para classificação das arritmias, sem qualquer processamento dos segmentos de ECG, o que equivale a utilizar 270 amostras, 97,95% dos segmentos (batimentos cardíacos) de ECG foram classificados corretamente. A precisão (*Precision*) para classe “Normal” foi de 97,30% e para a classe “Anormal” foi 98,60%. Observa-se ainda na matriz de confusão que 136 batimentos arrítmicos foram classificados erroneamente como batimentos normais, e 69 normais foram classificados como arrítmicos. Estes valores são importantes, pois retratam a confiabilidade do modelo aprendido. Esta também pode ser extraída das taxas de Verdadeiros Positivos (TP) e Verdadeiros Negativos (FP), que em média foram de 98% e 2%, respectivamente. Em linhas gerais o algoritmo tem baixas taxas de erros, tanto falsos positivos como para falsos negativos.

Os próximos resultados são obtidos utilizando apenas a componente de aproximação da MRSVD no segundo nível de resolução. Esta escolha decorre da análise anterior, donde constatou-se que esta componente, neste nível, abrange a maior parte da informação frequencial dos batimentos cardíacos e também não inclui as faixas de frequências de ruídos típicos encontrados nos sinais de ECG. Isto tanto para os batimentos “Normais” quanto os “Anormais”. A utilização desta componente resulta em um segmento de 44 amostras apenas.

Correctly Classified Instances	9870	98.70%					
Incorrectly Classified Instances	130	1.30%					
=== Detailed Accuracy By Class ===							
	TP Rate	FP Rate	Precision	Recall	F-Measure	ROC Area	Class
	0.991	0.017	0.983	0.991	0.987	0.987	N
	0.983	0.009	0.991	0.983	0.987	0.987	O
Weighted Avg.	0.987	0.013	0.987	0.987	0.987	0.987	
=== Confusion Matrix ===							
	N	O					
4976	46	N					
84	4894	O					

Utilizando a componente de aproximação mencionada os resultados gerais melhoram em relação à utilização das amostras sem qualquer transformação. A quantidade de segmentos corretamente classificados aumentou para 98,70%, enquanto que o percentual das classificações incorretas teve redução. Também se observa que ocorreram menos classificações equivocadas, pois agora apenas 84 segmentos da classe “Anormal” foram classificados como pertencente à classe “Normal”. Enquanto que somente 46 amostras da classe “Normal” foram equivocadamente classificadas.

Estes resultados mostram, portanto, a viabilidade da aplicação da MRSVD para classificação de arritmias cardíacas. Embora tenha havido incremento da complexidade computacional ao inserir a MRSVD para extração de atributos, deve ser notado que a quantidade de atributos foi reduzida de 270 para apenas 44. Logo o aprendizado do modelo para classificação terá um decréscimo da complexidade, uma vez que teremos um espaço de aprendizado de menor dimensão [veja sobre maldição da dimensionalidade (Berisha et al., 2021)].

Mostrada a viabilidade da aplicação da MRSVD para extração de atributos, trabalhos futuros podem ser desenvolvidos objetivando encontrar algoritmos de aprendizado de máquina que melhor se adequem aos tipos de atributos fornecidos pela MRSVD. Esta mudança na abordagem do aprendizado também possibilitará testar outras componentes, como as de detalhes, para compor os vetores de atributos. Pois, pela análise discriminada no Quadro 1, certas arritmias poderiam melhor ser identificadas utilizando outras componentes em outros níveis de resolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aehlert, B. (2018). *ACLS: Suporte Avançado de Vida em Cardiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Ashin, R., Morimoto, A., Vaillancourt, R. (2005). Image compression with multiresolution singular value decomposition and other methods. *Mathematical and Computer Modelling*, 41, 773-790.
- Berisha, V., Krantsevich, C., Hahn, P. R., Hahn, S., Dasarathy, G., Turaga, P., Liss, J. (2021). Digital medicine and the curse of dimensionality. *NPJ digital medicine*, 4(1), 153.

- Bhatnagar, G., Saha, A., Wu, Q. J., Atrey, P. K. (2014). Analysis and extension of multiresolution singular value decomposition. *Information Sciences*, 277, 247-262. DOI: 10.1016/j.ins.2014.02.018
- Costanzo, L. S. (2014). *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- De Oliveira, B. R. (2020). Reconhecimento de Contração Prematura Ventricular utilizando separação cega de fontes e comitê de máquinas bayesianas. Tese de Doutorado. UNESP/Ilha Solteira. https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/194111/oliveira_br_dr_ilha.pdf?sequence=3
- De Oliveira, B. R., Duarte, M. A. Q. (2022). Decomposição em Valores Singulares em Multirresolução: Introdução e aplicação em Eletrocardiograma (ECG). *Ciência em Foco Volume VII*, 6, 114-130. DOI: <https://doi.org/10.46420/9786581460228cap8>
- Ganic, E., Eskicioglu, A. M. (2004). Robust DWT-SVD domain image watermarking: embedding data in all frequencies. In *Proceedings of the 2004 Workshop on Multimedia and Security*, 166-174.
- Goldberger, A. et al. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation [Online]*. 101(23): e215–e220.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2006). *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Hess, M. L. (2002). *Doenças cardíacas: primeiros cuidados*. Barueri: Manole.
- Kakarala, R., Ogunbona, P.O. (2001). Signal analysis using a multiresolution form of the singular value decomposition. *IEEE Transactions on Image processing*, 10(5), 724-735.
- Loscalzo, J. (2013). *Medicina cardiovascular de Harrison*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed e McGraw-Hill.
- Luz, E. J. D. S., Nunes, T. M., De Albuquerque, V. H. C., Papa, J. P., Menotti, D. (2013). ECG arrhythmia classification based on optimum-path forest. *Expert Systems with Applications*, 40(9), 3561-3573.
- Mallat, S. G. (2009). A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. In *Fundamental Papers in Wavelet Theory*, 494-513. Princeton University Press.
- Mohrman, D. E. (2011). *Fisiologia cardiovascular*. 6. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill.
- Netter, F. H. (2015). *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Cardiovascular*. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Oliveira, B. R., Duarte, M. A. Q., Vieira Filho, J. (2015). Detecção de complexos QRS do ECG pela decomposição em valores singulares em multirresolução. *Anais da IX ENAMA*, 4-6.
- Woods, S. L., Froelicher, E. S. S., Motzer, S. U. (2005). *Enfermagem em cardiologia*. Barueri: Manole.

Índice Remissivo

A

ansiolítico, 14, 19, 21, 26, 31, 32, 37
antidepressivo, 6, 7, 9, 14, 19

C

ciclo cardíaco, 41, 45

E

ECG, 41, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55

L

Labirinto em Cruz Elevado, 32, 34, 35
látex, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 23,
24, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37

M

MRSVD, 43, 44, 47, 51, 52, 53, 54

P

produtos naturais, 19, 25

S

sinal, 41, 43, 44, 46, 51

T

teste de Campo Aberto, 21
teste de Nado Forçado, 12, 15

V

Valores Singulares, 40, 43, 54

Sobre a organizadora



 **Aris Verdecia Peña**

Médica, graduada em Medicina (1993) pela Universidad de Ciencias Médica de Santiago de Cuba. Especialista em Medicina General Integral (1998) pela Universidad de Ciencias Médica de Santiago de Cuba. Especializada em Medicina en Situaciones de Desastre (2005) pela Escola Latinoamericana de Medicina em Habana. Diplomada em Oftalmología Clínica (2005) pela Universidad de Ciencias Médica de Habana. Mestrado em Medicina Natural e Bioenergética (2010), Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba. Especializada em Medicina Familiar (2016) pela Universidade de Minas Gerais, Brasil. Profesora e Instructora da Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba (2018). Ministra Cursos de pós-graduação: curso Básico Modalidades de Medicina Tradicional em urgências e condições de desastres. Participou em 2020 na Oficina para Enfrentamento da Covi-19. Atualmente, possui 11 artigos publicados, e doze organizações de e-books.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000

Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil

Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)

<https://www.editorapantanal.com.br>

contato@editorapantanal.com.br