

**EVIDÊNCIAS
NEUROFARMACOLÓGICAS
DOS BIOATIVOS DE
ESPÉCIES NATIVAS DA
CAATINGA NO CONTEXTO
DA ANSIEDADE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

**NEUROPHARMACOLOGICAL EVIDENCE OF BIOACTIVE COMPOUNDS
FROM NATIVE CAATINGA SPECIES IN THE CONTEXT OF ANXIETY: A
LITERATURE REVIEW**

Ciências Biológicas • 15/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/792015929](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/792015929)

Maria Clara Tomé Macedo¹

Renato Nogueira Sousa Neto²

Marlon Dayan Farias Menezes³

Ítalo Silvestre Lima Coelho⁴

Cirliane Nascimento do Vale⁵

Breno Reinaldo Oliveira⁶

Marcus Vinicius Oliveira Barros de Alencar⁷

RESUMO

A Caatinga apresenta expressiva diversidade vegetal e constitui uma fonte relevante de compostos bioativos com potencial farmacológico, incluindo substâncias capazes de atuar sobre alvos relacionados à neurobiologia da ansiedade. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências neurofarmacológicas de bioativos provenientes de espécies nativas da Caatinga no contexto da ansiedade, considerando seus efeitos comportamentais e possíveis mecanismos de ação. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, de caráter sistemático e descritivo, mediante buscas nas bases PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science e Portal de Periódicos CAPES, abrangendo publicações entre 2019 e 2026, conforme os princípios do PRISMA. Foram incluídos estudos envolvendo espécies nativas da Caatinga e diferentes preparações vegetais, como extratos, frações, óleos essenciais, decoctos e compostos isolados, avaliados principalmente em modelos experimentais de ansiedade. As evidências reunidas demonstraram atividade ansiolítico-*like* para diferentes espécies, com achados envolvendo *Annona vepretorum*, *Caryocar coriaceum*, *Croton blanchetianus*, *Lippia grata*, *Lippia sidoides*, *Mimosa tenuiflora*, *Morisonia flexuosa*, *Passiflora cincinnata* e espécies do gênero *Ziziphus*. A atividade observada esteve principalmente associada à modulação das neurotransmissões GABAérgica e serotoninérgica, com participação de receptores específicos e, em alguns estudos, de alterações relacionadas à resposta inflamatória. Em conjunto, os achados indicam que a diversidade fitoquímica da Caatinga apresenta potencial para a prospecção de agentes com atividade neurofarmacológica relacionada à ansiedade, destacando a necessidade de aprofundamento quanto à caracterização dos bioativos, mecanismos de ação, segurança e padronização das preparações.

Palavras-chave: Caatinga; plantas medicinais; bioativos; ansiedade; neurofarmacologia.

ABSTRACT

The Caatinga biome exhibits substantial plant diversity and represents an important source of bioactive compounds with pharmacological potential, including substances capable of acting on targets associated with the neurobiology of anxiety. This study aimed to analyze the neuropharmacological evidence of bioactive compounds from native Caatinga species in the context of anxiety, considering their behavioral effects and potential mechanisms of action. An integrative literature review with a systematic and descriptive approach was conducted through searches in PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, and the CAPES Periodicals Portal, covering publications from 2019 to 2026 according to PRISMA principles. Studies involving native Caatinga species and different plant preparations, including extracts, fractions, essential oils, decoctions, and isolated compounds, mainly evaluated in experimental models of anxiety, were included. The evidence demonstrated anxiolytic-like activity for several species, including *Annona vepretorum*, *Caryocar coriaceum*, *Croton blanchetianus*, *Lippia grata*, *Lippia sidoides*, *Mimosa tenuiflora*, *Morisonia flexuosa*, *Passiflora cincinnata*, and species of the *Ziziphus* genus. The observed activity was predominantly associated with modulation of GABAergic and serotonergic neurotransmission, involving specific receptors and, in some studies, changes related to inflammatory responses. Overall, the findings indicate that the phytochemical diversity of the Caatinga holds potential for the discovery of agents with neuropharmacological activity related to anxiety, highlighting the need for further investigation of bioactive characterization, mechanisms of action, safety, and preparation standardization.

Keywords: Caatinga; medicinal plants; bioactive compounds; anxiety; neuropharmacology.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais são caracterizados por um conjunto de condições clínicas que envolvem alterações significativas na cognição, na regulação emocional ou no comportamento, podendo refletir em uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de neurodesenvolvimento que sustentam o funcionamento mental (Waszkiewicz, 2025).

Em escala global, estima-se que cerca de 13,9% da população apresente algum transtorno mental, evidenciando a magnitude desse problema de saúde pública (Fan et al., 2025). Entre essas condições, os transtornos de ansiedade destacam-se pela elevada prevalência e pelo impacto expressivo sobre a qualidade de vida, a produtividade e as relações sociais dos indivíduos (Kalin, 2020).

Do ponto de vista neurobiológico, a ansiedade está associada a alterações nos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico, bem como à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), à neuroinflamação e ao estresse oxidativo, fatores que comprometem a plasticidade sináptica e a regulação da resposta ao estresse (Yin et al., 2024).

Apesar dos avanços na neurofarmacologia, a maioria dos ansiolíticos convencionais apresentam limitações importantes, incluindo eficácia limitada, desenvolvimento de tolerância, risco de dependência e efeitos adversos cognitivos, motores e sexuais, o que reduz a adesão ao tratamento e reforça a necessidade de

alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes (Niarchou; Roberts; Naughton, 2024).

Nesse contexto, as plantas medicinais têm despertado crescente interesse como fontes de moléculas bioativas capazes de modular vias neuroquímicas envolvidas nos transtornos de ansiedade. Entre os biomas brasileiros, a Caatinga destaca-se por sua elevada biodiversidade, abrigando numerosas espécies vegetais, que apesar de serem tradicionalmente utilizadas na medicina popular, ainda possuem evidências sobre seus mecanismos de ação e seu potencial neurofarmacológico dispersas na literatura, justificando a necessidade de uma análise integrada desse conhecimento (Sá-Filho *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo revisar as evidências neurofarmacológicas dos bioativos presentes em espécies nativas da Caatinga no contexto da ansiedade. A realização desta revisão justifica-se pela necessidade de sistematizar o conhecimento disponível sobre esses compostos, contribuindo para a identificação de espécies promissoras e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas na biodiversidade da Caatinga.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Transtornos Mentais e Ansiedade

Os transtornos mentais, ou doenças psíquicas, constituem um grupo heterogêneo de condições psicobiológicas que afetam de forma significativa o equilíbrio mental e o funcionamento global do indivíduo (Tse; Haslam, 2023). Conforme as classificações diagnósticas internacionais, *Diagnostic and Statistical Manual of*

Mental Disorders (DSM-5-TR) e Classificação Internacional de Doenças (CID-11), essas condições abrangem desde quadros de humor até psicoses e distúrbios relacionados ao estresse (WHO, 2024; APA, 2025).

A etiologia dos transtornos mentais é multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos, neurobiológicos, ambientais e psicossociais. Exposições ambientais adversas, por exemplo, como traumas precoces, negligência e estresse crônico podem favorecer alterações neurofuncionais e comportamentais associados a quadros psicopatológicos (Araújo; Asano; Souza, 2022).

Dentro do espectro dos transtornos mentais, os transtornos de ansiedade constituem uma das categorias mais prevalentes na população mundial. O termo “ansiedade” refere-se ao estado emocional caracterizado por tensão, apreensão e antecipação do sentimento de medo em resposta a contextos reais de ameaça. Entretanto, quando essa resposta é desproporcional e persistente, passa a configurar um quadro patológico (Suzigan *et al.*, 2024).

A manifestação da ansiedade é acompanhada de sintomas cognitivos, emocionais e comportamentais, como inquietação, irritabilidade, dificuldade de concentração, tensões musculares, arritmias, dificuldades de respirar, dentre outros. Essas manifestações são apresentadas em diferentes proporções nas categorias desse distúrbio, que incluem: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), agorafobia, transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), síndromes do pânico e mutismo seletivo (Kozłowska *et al.*, 2025).

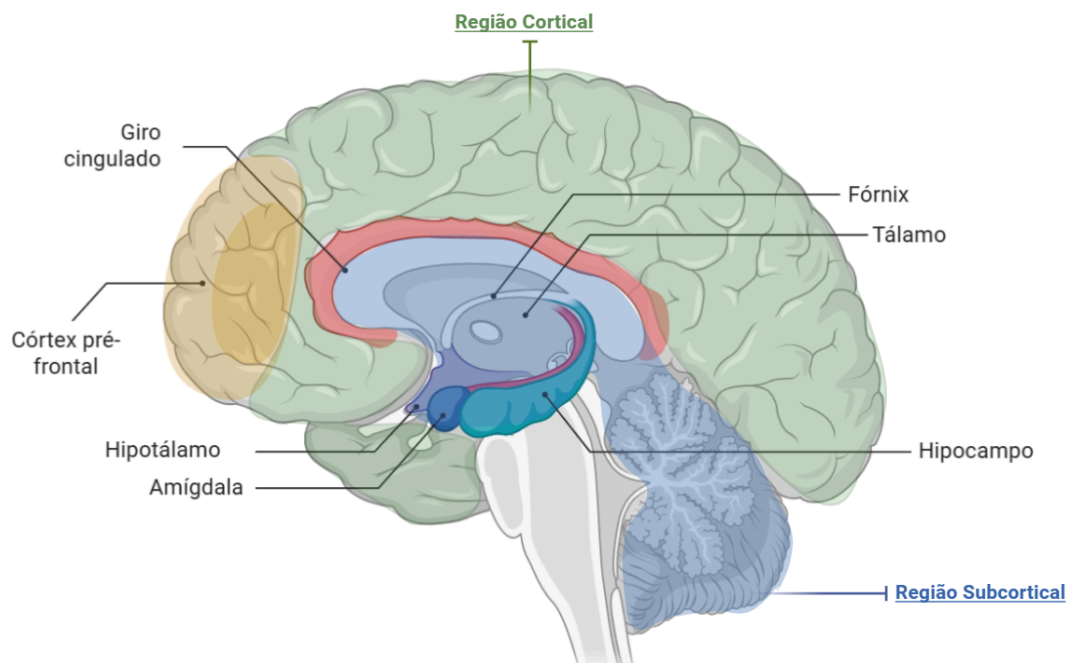
Do ponto de vista da saúde pública, os transtornos de ansiedade representam um desafio global, não apenas pela alta prevalência, mas também pela sua cronicidade e associação com outras condições mentais e físicas. Complicações em ansiedade não tratada estão associadas a um maior risco no desenvolvimento de depressão, abuso de substâncias, como álcool e drogas ilícitas, distúrbios do sono e doenças cardiovasculares (Kalin, 2020).

O manejo desses transtornos demanda uma abordagem multidimensional, que envolva intervenções farmacológicas, psicoterápicas e estratégias de promoção à saúde. Nesse cenário, o uso de compostos naturais figura como estratégia na promoção de respostas mais duradouras e mais eficazes no tratamento psicológico (Suzigan *et al.*, 2024).

2.2. Mecanismos Neurobiológicos da Ansiedade

A ansiedade resulta da interação entre diferentes regiões cerebrais corticais e subcorticais, formando uma rede responsável pela detecção de ameaças, processamento emocional e regulação da resposta ao estresse (Figura 1). A amígdala, atua no processamento dos estímulos, detectando sinais de perigo e desencadeando reações defensivas. O hipocampo, por sua vez, contextualiza essas informações, associando-as às memórias de experiências já vividas à percepção de risco presente. O córtex pré-frontal (PFC), especialmente suas regiões ventromedial e dorsolateral, modula a atividade da amígdala, evitando respostas emocionais exageradas. Alterações nesse equilíbrio favorecem a hiperatividade amigdalar e manifestações cognitivas e comportamentais características da ansiedade (Gong, 2025; Kredlow *et al.*, 2022).

Figura 1. Organização funcional das regiões cerebrais envolvidas na modulação emocional.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A comunicação entre essas estruturas é regulada por vias neuroquímicas envolvendo os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, gabaérgico e glutamatérgico. Alterações nesses sistemas comprometem o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal, favorecendo estados de hipervigilância, aumento da resposta ao estresse e desregulação emocional, em especial, o desequilíbrio entre o ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC), e o glutamato, neurotransmissor excitatório (Kruyer; Kalivas; Scofield, 2023).

Nos circuitos da ansiedade, os interneurônios gabaérgicos evitam disparos excessivos diante de estímulos neutros ou de baixa relevância. Fisiologicamente, a ativação dos receptores GABA α e GABA β resulta na hiperpolarização da membrana, com participação dos íons cloreto (Cl⁻) e potássio (K⁺), o que reduz a excitabilidade elétrica. Esse mecanismo atua prevenindo a ocorrência de

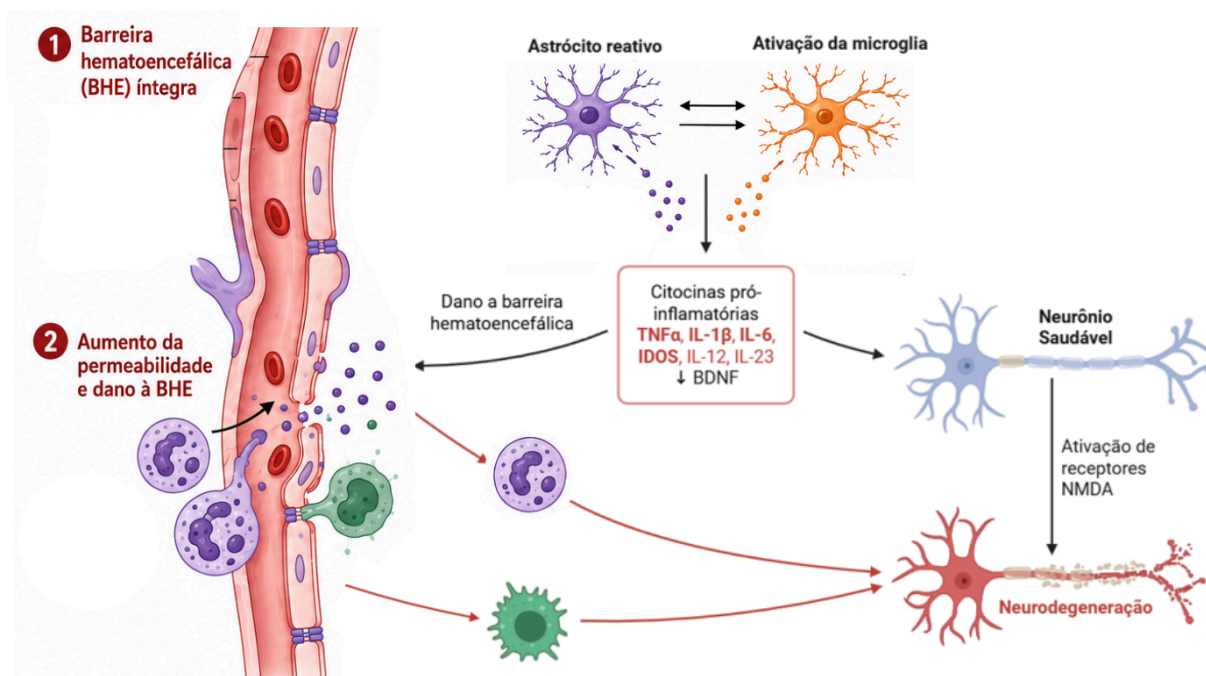
descargas excessivas que poderiam culminar em hiperatividade neuronal (Kim; Martina, 2024).

Em contrapartida, o glutamato atua em receptores ionotrópicos e metabotrópicos, modulando a atividade neural excitatória. A hiperatividade glutamatérgica contribui diretamente para a intensificação da resposta ao estresse e da sensação de ameaça, além de desencadear toxicidade excitotóxica, aumentando o risco de alterações estruturais em circuitos neurais envolvidos na modulação da ansiedade (Nasir *et al.*, 2020; Nicosia *et al.*, 2024).

A serotonina (5-HT) origina-se principalmente dos neurônios localizados no tronco cerebral, projetando-se para múltiplas regiões, incluindo PFC. Distúrbios no funcionamento dessa via desencadeiam respostas emocionais desproporcionais, especialmente déficits associados aos receptores 5-HT 1α , 5-HT 2 e 5-HT 3 , modulando a excitação neuronal, o que influencia diretamente o equilíbrio entre inibição e excitação nos circuitos da ansiedade (Lin *et al.*, 2023).

Além das alterações neurotransmissoras, processos neuroinflamatórios também contribuem para a fisiopatologia da ansiedade (Figura 2). A ativação de micróglia e astrócitos favorece a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-1 beta (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), além de reduzir a disponibilidade de fatores neurotróficos, comprometendo a plasticidade sináptica e a regulação dos circuitos neurais envolvidos no controle emocional (Lee *et al.*, 2023; Zhao; Li; Dai, 2022).

Figura 2. Ativação glial e comprometimento neuronal durante o processo neuroinflamatório.



Fonte: Adaptado de Paul; Snyder; Bohr (2021).

Outro mecanismo relevante é a hiperatividade do eixo HPA, responsável pela resposta neuroendócrina ao estresse. A ativação prolongada desse eixo promove aumento da liberação de cortisol e alterações funcionais em estruturas como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal, contribuindo para a manutenção dos sintomas ansiosos. Em conjunto, esses mecanismos evidenciam a natureza multifatorial da ansiedade e justificam a busca por novas abordagens terapêuticas capazes de modular de forma integrada esses alvos neurobiológicos (Morris *et al.*, 2020).

2.3. Ansiolíticos Convencionais

Os tratamentos farmacológicos disponíveis para os transtornos de ansiedade incluem diferentes classes de medicamentos, entre as quais se destacam os benzodiazepínicos (BZDs), as azapironas e os antidepressivos com ação ansiolítica, especialmente os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs). Essas classes

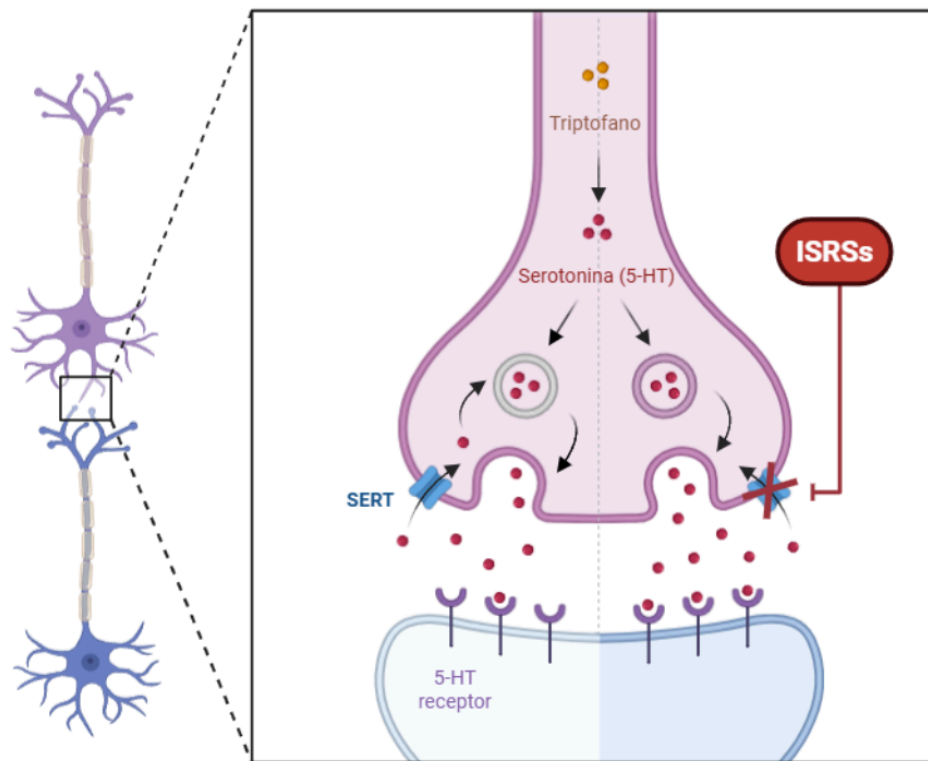
apresentam mecanismos distintos, porém convergem na modulação de sistemas neurotransmissores envolvidos na resposta emocional e na excitabilidade neuronal (Niarchou; Roberts; Naughton, 2024).

Os benzodiazepínicos, como alprazolam, diazepam e clonazepam, potencializam a atividade do GABA por meio da modulação alostérica dos receptores GABA α , favorecendo a inibição neuronal e produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos e relaxantes musculares. Entretanto, a exposição prolongada pode provocar adaptação dos receptores, resultando em tolerância e dependência, enquanto a suspensão abrupta pode desencadear manifestações de abstinência (Garakani *et al.*, 2020; Kozłowska *et al.*, 2025)

As azapironas, representadas principalmente pela buspirona, apresentam mecanismo distinto, atuando como agonistas parciais dos receptores serotoninérgicos 5-HT 1α . Embora apresentem menor potencial de dependência, seu efeito terapêutico ocorre de maneira mais gradual, reduzindo sua utilidade em episódios agudos (Garakani *et al.*, 2020).

Em transtornos ansiosos crônicos, antidepressivos com atividade ansiolítica também são utilizados como alternativa terapêutica, especialmente os ISRSs. Medicamentos como fluoxetina, escitalopram, paroxetina e sertralina atuam aumentando a disponibilidade sináptica da serotonina no SNC, bloqueando de forma altamente seletiva o transportador de serotonina (SERT), impedindo a recaptação do neurotransmissor liberado na fenda sináptica (Figura 3) (Chu; Wadhwa, 2025).

Figura 3. Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.



Fonte: Adaptado de Valério (2026).

Do ponto de vista toxicológico, os ansiolíticos convencionais apresentam riscos expressivos quando utilizados de forma inadequada ou combinados com outros depressores do SNC. A associação com bebidas alcoólicas ou opioides potencializa de maneira sinérgica os efeitos inibitórios sobre o receptor GABA α , podendo resultar em depressão respiratória profunda, coma e morte (Edinoff *et al.*, 2021).

Diante das limitações terapêuticas e dos riscos toxicológicos associados aos ansiolíticos convencionais, a bioprospecção de produtos naturais tem se destacado como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas, com maior segurança, eficácia e tolerabilidade. Assim, a integração entre a biotecnologia, a farmacologia e o

conhecimento etnobotânico pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias inovadoras (Vijayalakshmi *et al.*, 2025).

2.4. Triagem Pré-Clínica de Produtos Naturais

A bioprospecção de produtos naturais é baseada na extração e investigação de materiais biológicos, como plantas, fungos e organismos marinhos, em busca de metabólitos secundários com potenciais propriedades terapêuticas, cosméticas e industriais. Tal campo integra abordagens multidisciplinares, combinando técnicas que integram desde a ecologia à biotecnologia farmacológica (Al-Mohaya *et al.*, 2024).

O interesse crescente pela bioprospecção decorre da grande diversidade química encontrada na natureza. No entanto, a exploração desses recursos deve ser realizada de forma sustentável e racional, demandando estratégias de triagem e avaliação que permitam selecionar, entre milhares de extratos e compostos, aqueles com maior probabilidade de eficácia biológica e segurança toxicológica (Vijayalakshmi *et al.*, 2025).

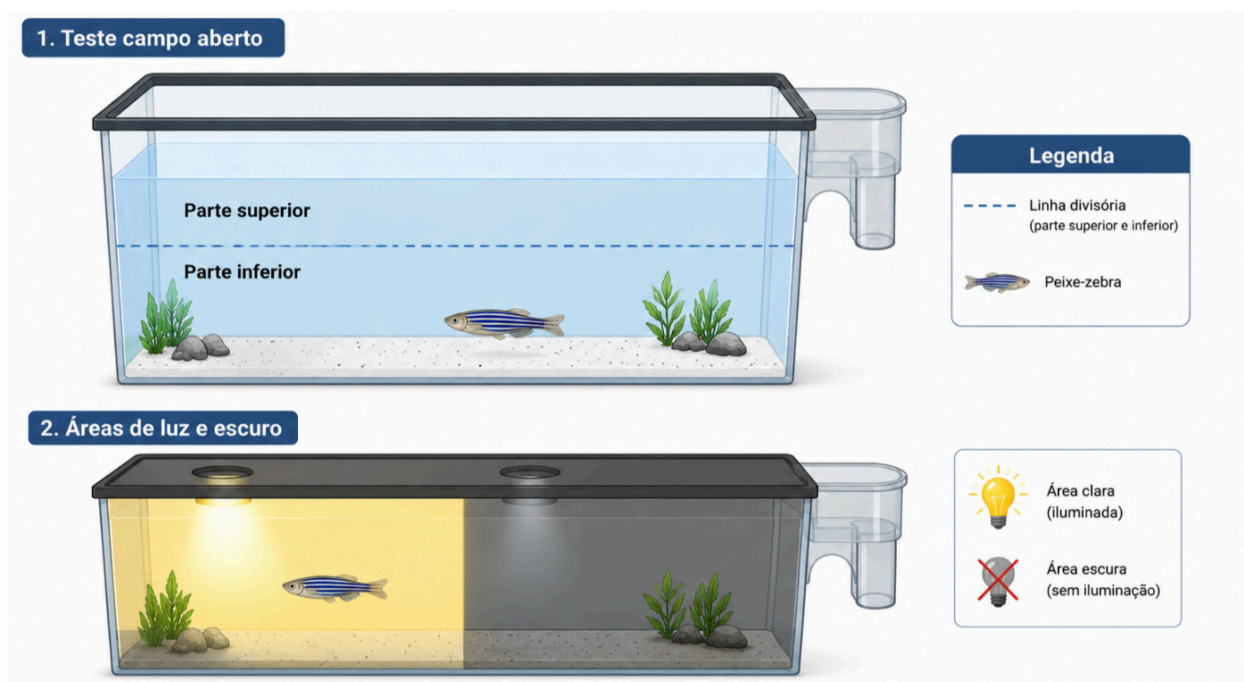
Nesse contexto, estudos *in silico* têm ganhado destaque na abordagem pré-clínica de compostos naturais com potencial terapêutico. Tais métodos utilizam modelagem computacional e algoritmos preditivos para simular e analisar possíveis interações entre essas moléculas e alvos biológicos. Técnicas como *molecular docking*, dinâmica molecular e análises quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR), funcionam como um primeiro filtro seletivo, que antecede os experimentos laboratoriais e direciona os esforços de pesquisa para candidatos mais promissores (Gaudêncio *et al.*, 2023).

Além disso, propriedades farmacocinéticas e toxicológicas são analisadas por meio de parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), avaliando virtualmente o comportamento das moléculas no organismo, sendo possível estimar sua biodisponibilidade, estabilidade metabólica e risco de efeitos adversos.

Adicionalmente, estudos *in vivo* são essenciais na formação de uma base sólida para a transição às etapas clínicas. Após a triagem inicial *in silico*, ensaios em modelos animais, geralmente roedores, como camundongos ou ratos, e peixes, como o peixe-zebra (*zebrafish*), oferecem vantagens importantes relacionadas a semelhança fisiológica e neuroquímica com o ser humano, além da possibilidade de observar respostas sistêmicas e comportamentais (Cerqueira *et al.*, 2023).

O *zebrafish* (*Danio rerio*) tem como características, pequeno porte, facilidade de manutenção, elevada capacidade reprodutiva, baixo custo experimental e conservação de diferentes sistemas de neurotransmissão, o que favorece sua utilização em estudos de descoberta e avaliação inicial de candidatos terapêuticos. Em modelos comportamentais, alterações na exploração, na preferência por ambientes claros ou escuros e na atividade locomotora podem ser utilizadas como indicadores de respostas relacionadas a estados de ansiedade. Entre os principais ensaios empregados destacam-se o teste claro/escuro e campo aberto (Open Field Teste - OFT) (Figura 4) (Chauhan *et al.*, 2026).

Figura 4. Protocolos experimentais de campo aberto e claro escuro com *zebrafish*.

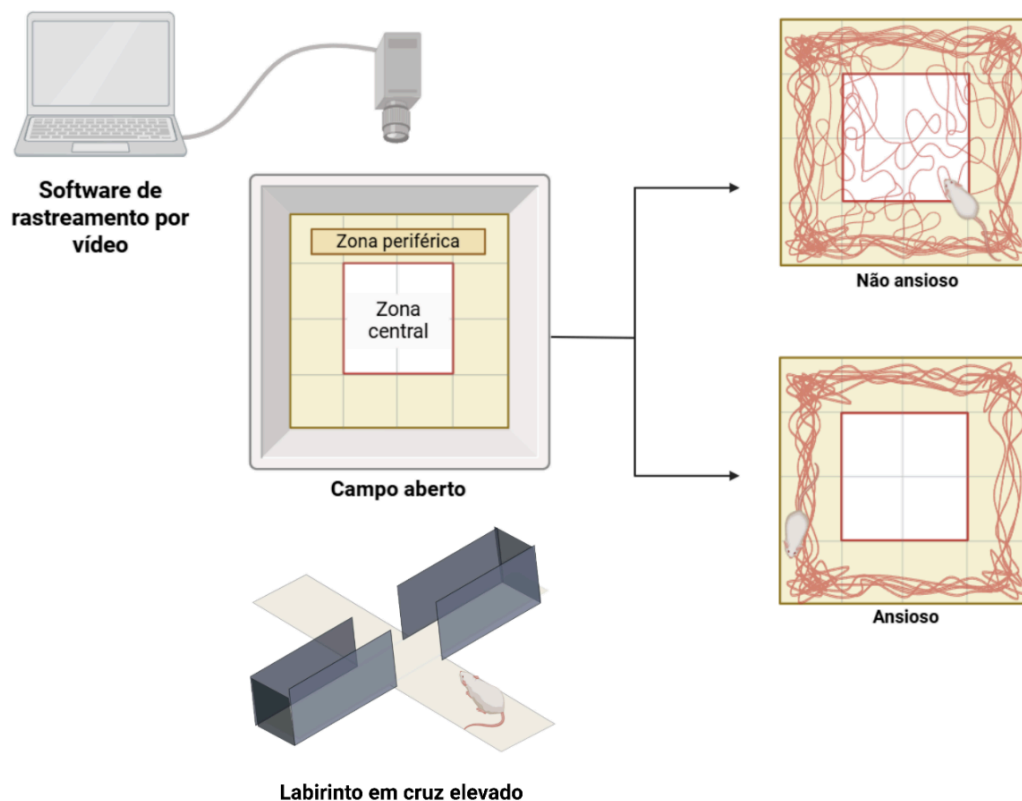


Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O teste de campo aberto é utilizado para avaliar parâmetros relacionados a locomoção, exploração e ansiedade. Com roedores, o animal é colocado no interior de uma arena aberta durante um período de tempo determinado, no qual são registrados variáveis como distância percorrida, tempo gasto na zona central e periférica, além da frequência de comportamentos exploratórios. Tais variáveis são potencialmente relevantes no estudo de compostos com potencial efeito sedativo ou estimulante do SNC (Yan *et al.*, 2022).

Paralelamente, o labirinto em cruz elevado (Elevated Plus Maze - EPM) consiste em uma estrutura em formato de cruz elevada do solo, com duas extremidades abertas e duas fechadas (Figura 5). Por natureza, os roedores tendem a evitar áreas abertas e elevadas, preferindo as extremidades fechadas ao considerar os riscos. Assim, quando observadas mudanças no extinto de proteção do animal, deve-se considerar possíveis efeitos ansiolíticos (Cerqueira *et al.*, 2023).

Figura 5. Protocolos experimentais de campo aberto e labirinto em cruz elevado com roedores.



Fonte: Adaptado de Eilbes (2025).

A integração entre OFT e EPM permite a investigação qualitativa e quantitativa do impacto de substâncias sobre o equilíbrio entre curiosidade e medo inato, refletindo possíveis alterações em circuitos neurais específicos, como aqueles que envolvem a amígdala, o hipocampo e o PFC. Alterações significativas nesses parâmetros podem indicar a ação de compostos sobre o sistema monoaminérgico, refletindo um perfil farmacodinâmico relevante para o desenvolvimento de agentes neuromoduladores (Yan *et al.*, 2022).

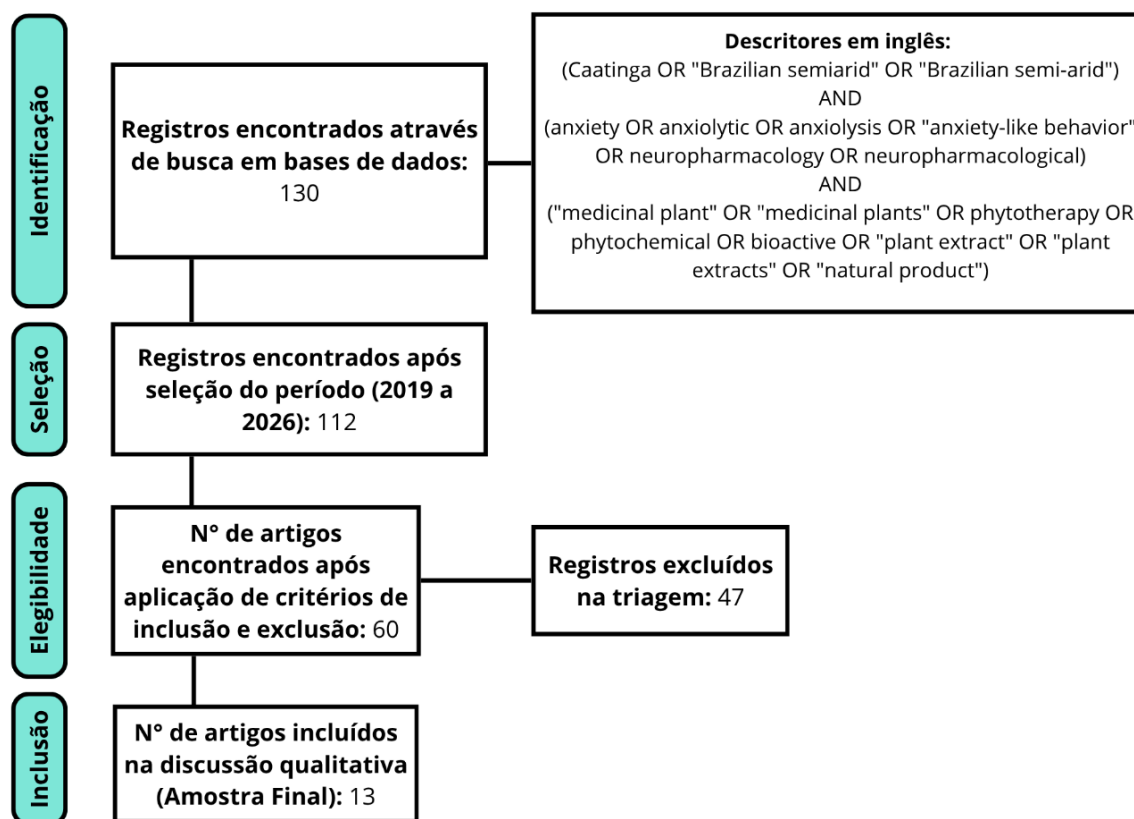
3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada de forma sistemática e de caráter descritivo, direcionada à identificação e análise de evidências neurofarmacológicas relacionadas aos bioativos presentes em espécies vegetais nativas da Caatinga no contexto da ansiedade.

A busca dos estudos foi conduzida em bases de dados como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus, Web of Science e Portal de Periódicos CAPES, considerando artigos publicados entre 2019 e 2026. Foram utilizados descritores selecionados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos correspondentes em inglês, relacionados à Caatinga, plantas medicinais, compostos bioativos, ansiedade e atividade ansiolítica, além de uma busca adicional por espécie. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “and” e “or”, de acordo com as características de cada base de dados.

Para garantir o rigor metodológico e a organização do processo de seleção, foram considerados princípios estabelecidos pelo método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), sendo elaborado um fluxograma contendo as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos selecionados para a revisão (Figura 6).

Figura 6. Fluxograma de levantamento de dados pelo protocolo PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Após a identificação dos descritores nos títulos e resumos, os estudos passaram por leitura parcial para aplicação dos critérios de elegibilidade, a fim de definir aqueles considerados relevantes e apropriados para compor a revisão. Foram incluídas publicações entre 2019 e 2026, que se relacionassem a uma espécie nativa ou endêmica da Caatinga, devidamente identificada em fonte botânica confiável ou em revisão taxonômica; que investigassem ansiedade, comportamento ansiolítico ou mecanismo neurofarmacológico diretamente relacionado a esse desfecho; uso de extrato, fração, óleo essencial, decocto, infusão ou composto isolado da planta; e apresentação de resultados experimentais, clínicos ou de revisão com método descrito.

Foram excluídos estudos publicados fora do período estabelecido, aqueles que não estavam disponíveis de forma completa, que não apresentavam relação direta com a temática proposta, que

abordavam espécies não nativas da Caatinga sem estabelecer relação com o bioma, bem como trabalhos com resultados insuficientes ou pouco embasamento científico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Diversidade Fitoquímica da Caatinga

A Caatinga constitui um dos principais biomas brasileiros e apresenta características ambientais particulares, marcadas pela sazonalidade climática, elevada temperatura e disponibilidade hídrica limitada. Apesar das condições ambientais consideradas adversas, o bioma apresenta expressiva diversidade vegetal incluindo espécies adaptadas a diferentes níveis de estresse ambiental. Segundo Sá-Filho *et al.* (2021), essa adaptação às condições ambientais do bioma está associada à produção de diferentes metabólitos secundários, que, além de exercerem funções de proteção vegetal, constituem uma importante fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico.

Entretanto, o potencial medicinal da Caatinga ainda permanece subexplorado quando comparado à sua diversidade vegetal, especialmente no campo da neurofarmacologia, embora diferentes espécies tenham sido investigadas quanto às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes, sedativas e ansiolíticas. Nesse contexto, a caracterização fitoquímica torna-se relevante para identificar compostos que possam estar relacionados às atividades biológicas observadas e direcionar investigações sobre seu potencial farmacológico, uma vez que, ainda existem lacunas no conhecimento sobre a composição, atividade biológica e potencial terapêutico de muitas espécies do bioma (Albuquerque *et al.*, 2020).

Entre as espécies analisadas nesta revisão, foi identificado um conjunto diversificado de espécies vegetais da Caatinga com potencial neurofarmacológico no contexto da ansiedade, demonstrado na tabela 1. Os diferentes estudos utilizaram distintas partes vegetais e preparações farmacêuticas, incluindo extratos aquosos e orgânicos, óleos essenciais, frações enriquecidas e substâncias isoladas, demonstrando uma heterogeneidade metodológica e a amplitude da investigação da flora do semiárido, mas também evidencia a dificuldade de estabelecer comparações diretas entre os resultados.

Tabela 1. Espécies da Caatinga investigadas quanto ao potencial neurofarmacológico relacionado à ansiedade, seus principais bioativos e características dos materiais avaliados.

Espécie vegetal	Família	Parte vegetal/preparação	Principais constituintes ou classes químicas identificadas
<i>Annona vepretorum</i>	Annonaceae	Folhas – óleo essencial	Constituintes voláteis do óleo essencial
<i>Caryocar coriaceum</i>	Caryocaraceae	Material vegetal – extratos/isoquercitrina	Isoquercitrina e outros compostos fenólicos
<i>Cnidoscolus quercifolius</i>	Euphorbiaceae	Casca do caule – extratos metanólico e acetato de etila	Ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido cinâmico, pinocembrina e apigenina
<i>Croton blanchetianus</i>	Euphorbiaceae	Material vegetal – composto isolado	Sonderianina (diterpeno clerodano)

<i>Erythrina velutina</i>	Fabaceae	Material vegetal – decocto/extratos	Alcaloides e flavonoides
<i>Lippia grata</i>	Verbenaceae	Folhas – óleo essencial	Timol, além de outros constituintes voláteis
<i>Lippia sidoides</i>	Verbenaceae	Folhas – extrato aquoso	Flavonoides e outros metabólitos fenólicos
<i>Mimosa tenuiflora</i>	Fabaceae	Casca da raiz – fração alcaloídica (FATEM)	Alcaloides, incluindo DMT
<i>Morisonia flexuosa</i>	Capparaceae	Óleo essencial	Butil isotiocianato e isobutil isotiocianato
<i>Passiflora cincinnata</i>	Passifloraceae	Partes aéreas – extrato etanólico	Isoorientina, isovitexina, vitexina, orientina, alcaloides, saponinas e compostos fenólicos
<i>Ziziphus cotinifolia</i>	Rhamnaceae	Folhas, ramos e raízes – extratos etanólicos	Compostos fenólicos
<i>Ziziphus joazeiro</i>	Rhamnaceae	Folhas – extrato	Taninos, flavonoides, catequinas, alcaloides, esteroides e triterpenoides

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O estudo de Diniz *et al.* (2019) abordou diretamente a espécie *Annona vepretorum* (araticum-da-caatinga), que segundo os autores, apresentou um perfil predominantemente constituído por compostos voláteis, com destaque para monoterpenos e sesquiterpenos presentes no óleo essencial das folhas. Foram identificados 16 constituintes, sendo (E)- β -ocimeno,

biciclogermacreno, germacreno D e limoneno os compostos majoritários, o que demonstra que uma preparação vegetal pode apresentar uma composição química complexa mesmo quando alguns constituintes predominam quantitativamente.

Vale ressaltar que a predominância de determinado composto não significa necessariamente que ele seja isoladamente responsável pelas propriedades biológicas observadas, uma vez que os efeitos dos óleos essenciais podem resultar da ação conjunta de diferentes constituintes.

Em *Lippia sidoides* (alecrim-pimenta), Camilo *et al.* (2022) identificaram a presença de compostos fenólicos e flavonoides, enquanto Nascimento *et al.* (2025), caracterizaram *Cnidocolus quercifolius* (faveleiro), o qual apresentou ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido cinâmico, pinocembrina e apigenina. De maneira semelhante, *Caryocar coriaceum* (piqui), apresentou isoquercitrina e outros compostos fenólicos, conforme Rocha *et al.* (2025).

Tal padrão reforça a relevância dos polifenóis na composição química de espécies da Caatinga e amplia o interesse por essas plantas, considerando a reconhecida diversidade estrutural dos flavonoides e ácidos fenólicos. No entanto, a presença desse tipo de substância deve ser interpretada de forma cautelosa, já que a identificação fitoquímica, por si só, não estabelece uma relação entre sua ocorrência e determinadas respostas neurofarmacológicas.

Outro grupo de interesse identificado na revisão corresponde aos alcaloides, observados especialmente em *Erythrina velutina* (mulungu) e *Mimosa tenuiflora* (jurema-preta). Na primeira espécie,

Dantas *et al.* (2024) identificaram uma composição fitoquímica complexa, com aproximadamente 244 compostos. Dentre esses compostos, destacam-se eritravina, 11-hidroxi-eritravina, eritralina e erisodina. O decocto, objeto de estudo utilizado pelos autores, apresentou uma ausência de uma caracterização fitoquímica detalhada, o que impediu atribuir os efeitos observados a um alcaloide específico. Tal limitação reforça a necessidade de relacionar a composição química das preparações aos seus efeitos farmacológicos, permitindo identificar quais bioativos estão associados às respostas observadas.

A segunda espécie, especificamente nos estudos de Araújo *et al.* (2025) e Ferreira *et al.* (2025), demonstrou que a composição química pode variar substancialmente de acordo com a parte vegetal e o procedimento de extração empregado. Os autores identificaram alcaloides, incluindo dimetiltriptamina (DMT), na fração alcaloídica (AF II) da casca da raiz, além de benzyloxyamine, constituinte majoritário, na fração FATEM, o que infere que estudos que utilizam a mesma espécie vegetal não necessariamente avaliam o mesmo conjunto de moléculas, uma vez que solventes, frações e partes da planta selecionadas podem concentrar grupos químicos distintos.

A diversidade fitoquímica também foi observada dentro de um mesmo gênero (Juazeiro). *Ziziphus joazeiro* foi descrito no estudo de Souza *et al.* (2023), o qual apresentou taninos, flavonoides, catequinas, alcaloides, esteroides e triterpenoides, enquanto *Ziziphus cotinifolia* foi descrito por Azevedo *et al.* (2024), apresentando compostos fenólicos em diferentes extratos provenientes de folhas, ramos e raízes. Isso demonstra que espécies filogeneticamente próximas podem compartilhar determinadas

classes químicas, mas apresentar perfis qualitativos e quantitativos distintos.

A associação “planta” e efeito biológico de componentes direcionados a atividades específicas foi observada por Moura *et al.* (2026), onde os autores ampliaram a abordagem tanto do efeito do óleo essencial de *Lippia grata* (alecrim-do-mato), quanto de seu constituinte majoritário isolado timol. A estratégia empregada pelos autores contribui para o estabelecimento de relações mais consistentes entre composição química e atividade biológica e questionar se os efeitos atribuídos à espécie decorrem predominantemente de um constituinte específico ou da ação conjunta de diferentes moléculas.

Da mesma forma, Gonçalves *et al.* (2026) observaram a ocorrência simultânea de diferentes classes químicas em *Passiflora cincinnata* (maracujá-do-mato), o que dificultou a atribuição imediata de propriedades farmacológicas a uma única substância. A variedade de constituintes, previamente relatada na literatura, inclui isoorientina, isovitexina, vitexina e orientina, além de alcaloides, saponinas e outros compostos fenólicos.

Enquanto a maioria dos estudos citados anteriormente concentraram-se na análise de extratos contendo múltiplas classes de metabólitos, Lima *et al.* (2022) investigaram *Croton blanchetianus* (marmeleiro), do qual foi isolado a sonderianina, um diterpeno clerodano, ampliando a perspectiva sobre o repertório químico da espécie, uma vez que os diterpenos clerodanos apresentam estruturas altamente diversificadas e são frequentemente associados à defesa química vegetal. Apesar de ultrapassar a simples descrição do extrato e investigar uma molécula com identidade

química definida, ao direcionar a análise para um único metabólito, reduz-se a possibilidade de compreender as interações existentes entre os diferentes componentes presentes na planta.

Paralelamente, Rodrigues *et al.* (2026) observaram um perfil químico distinto em *Morisonia flexuosa* (alcaparra-de-louro), cujo óleo essencial apresentou butil isotiocianato e isobutil isotiocianato como constituintes de destaque. A ocorrência desses compostos diferencia essa espécie das demais analisadas, uma vez que está relacionada a fração volátil da planta e pode apresentar maior sensibilidade a fatores ambientais, estágio de desenvolvimento e condições de obtenção e armazenamento do material vegetal, indicando uma diversidade metabólica da espécie e um ponto de partida para investigações posteriores.

Em síntese, o mapeamento fitoquímico das espécies analisadas evidencia a quimiodiversidade da flora da Caatinga. Entretanto, observou-se heterogeneidade metodológica quanto às partes vegetais empregadas e aos níveis de fracionamento, dificultando o estabelecimento de perfis fitoquímicos padronizados. Embora a identificação dos constituintes majoritários seja fundamental, sua presença isolada não é suficiente para determinar respostas farmacodinâmicas relacionadas à ansiedade. Assim, a caracterização química deve ser associada às evidências experimentais, permitindo avaliar a participação dos bioativos nas respostas comportamentais e nos mecanismos neurofarmacológicos envolvidos.

4.2. Evidências Ansiolíticas e Mecanismos Neurofarmacológicos

A análise dos estudos demonstrou que espécies nativas da Caatinga podem apresentar respostas comportamentais compatíveis com

efeito ansiolítico em diferentes modelos experimentais. Entretanto, a intensidade e a natureza dessas evidências variaram conforme espécie, modelo animal, dose administrada e preparação vegetal. Em conjunto, os resultados apontam principalmente para a participação dos sistemas GABAérgico e serotoninérgico, embora os achados ainda sejam predominantemente pré-clínicos e não estabelecem equivalência entre os efeitos observados em animais e uma eficácia terapêutica em humanos, como mostra a tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos experimentais e evidências neurofarmacológicas de espécies da Caatinga relacionadas à ansiedade.

Espécie vegetal	Modelo experimental	Principais resultados comportamentais	Mecanismo neurofarmacológico investigado	Autor/Ano
<i>Annona vepretorum</i>	Camundongos; campo aberto, labirinto em cruz elevada, rota-rod e outros testes neurofarmacológicos	Aumento da exploração dos braços abertos no labirinto em cruz elevada, indicando efeito ansiolítico; também foram observados efeitos sedativos, anticonvulsivantes e antidepressivos	Participação do sistema GABAérgico/benzodiazepínico, com evidências adicionais de modulação serotoninérgica	Diniz <i>et al.</i> (2019)

<i>Caryocar coriaceum</i>	<i>Zebrafish</i> ; modelo de ansiedade associada à abstinência alcoólica	Redução de comportamentos ansiosos sem alteração locomotora relevante	Participação do receptor GABA α , apoiada por antagonismo com flumazenil e <i>docking</i> molecular	Rocha <i>et al.</i> (2025)
<i>Cnidoscopus quercifolius</i>	<i>Zebrafish</i> ; teste claro/escuro e atividade locomotora	Aumento da permanência na zona clara, compatível com efeito ansiolítico-like, acompanhado de redução locomotora	Mecanismo neurofarmacológico ainda não determinado	Nascimento <i>et al.</i> (2025)
<i>Croton blanchetianus</i>	<i>Zebrafish</i> ; testes comportamentais de ansiedade	Redução de comportamentos relacionados à ansiedade, indicando efeito ansiolítico	Envolvimento do sistema serotoninérgico, especialmente de receptores 5-HT	Lima <i>et al.</i> (2022)
<i>Erythrina velutina</i>	Camundongos; labirinto em cruz elevada, campo aberto e rota-rod	Aumento de parâmetros compatíveis com ansiólise no labirinto em cruz elevada e redução de comportamentos etológicos relacionados à ansiedade; também	Mecanismo molecular específico não determinado	Dantas <i>et al.</i> (2024)

		foram observadas alterações motoras		
<i>Lippia grata</i>	<i>Zebrafish</i> ; modelo de ansiedade associado à abstinência alcoólica e testes neurocomportamentais	Óleo essencial e timol apresentaram efeito ansiolítico, com redução de comportamentos associados à ansiedade	Envolvimento de sistemas relacionados à neurotransmissão GABAérgica e serotoninérgica	Moura <i>et al.</i> (2026)
<i>Lippia sidoides</i>	<i>Zebrafish</i> ; teste claro/escuro	Aumento da permanência na área clara, compatível com efeito ansiolítico	Participação do sistema GABAérgico/benzodiazepínico, evidenciada pelo bloqueio do efeito pelo flumazenil	Camilo <i>et al.</i> (2022)
<i>Mimosa tenuiflora</i>	Camundongos; caixa claro/escuro e labirinto em cruz elevada	Redução de comportamentos relacionados à ansiedade nos dois modelos experimentais	Mecanismo específico não estabelecido	Ferreira <i>et al.</i> (2025)

<i>Mimosa tenuiflora</i>	<i>Zebrafish</i> ; campo aberto, teste claro/escuro e modelo de abstinência alcoólica	Efeito ansiolítico-like e redução de comportamentos associados à ansiedade durante a abstinência; redução da atividade locomotora também foi observada	Participação dos sistemas GABAérgico e serotoninérgico, com suporte de antagonismo farmacológico e <i>docking</i> molecular	Araújo <i>et al.</i> (2025)
<i>Morisonia flexuosa</i>	<i>Zebrafish</i> ; teste claro/escuro e atividade locomotora	Aumento da preferência pela zona clara, indicando efeito ansiolítico-like; redução locomotora moderada	Envolvimento do sistema serotoninérgico, especialmente receptores 5-HT ₁ e 5-HT _{2A/2C}	Rodrigues <i>et al.</i> (2026)
<i>Passiflora cincinnata</i>	Camundongos; campo aberto, claro/escuro, hole-board, labirinto em cruz elevada, nado forçado e suspensão pela cauda	Efeito ansiolítico principalmente em 100 mg/kg, com redução da latência e aumento da exploração no hole-board e aumento do tempo nos braços abertos no labirinto em cruz elevada; também apresentou	Participação parcial do sistema GABAérgico, evidenciada pela reversão de alguns efeitos pelo flumazenil; possível contribuição serotoninérgica, embora não confirmada pelo antagonismo com PCPA	Gonçalves <i>et al.</i> (2026)

		efeito antidepressivo-like		
<i>Ziziphus cotinifolia</i>	<i>Zebrafish</i> ; campo aberto e teste claro/escuro	Alterações comportamentais compatíveis com atividade ansiolítica, com respostas distintas entre as partes vegetais avaliadas	Participação de sistemas GABAérgico e serotoninérgico	Azevedo <i>et al.</i> (2024)
<i>Ziziphus joazeiro</i>	<i>Zebrafish</i> ; campo aberto e testes de ansiedade	Redução de comportamentos associados à ansiedade, acompanhada de alterações na atividade locomotora	Envolvimento dos sistemas GABAérgico e serotoninérgico, incluindo receptores 5-HT ₁ , 5-HT _{2A} /2C e 5-HT _{3A} /3B	Souza <i>et al.</i> (2023)

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Dentre as evidências mais abrangentes, o tratamento agudo utilizando óleo essencial das folhas de *Annona vepretorum* produziu efeitos ansiolítico, sedativo, anticonvulsivante e antidepressivo em camundongos, conforme Diniz *et al.* (2019). Os testes comportamentais incluíram campo aberto, labirinto em cruz elevada, rota-rod e suspensão pela cauda, os quais foram interpretados de modo a diferenciar parcialmente efeitos de alteração motora e sedativa. Além disso, os autores observaram ainda que o óleo complexado com β -ciclodextrina modificou alguns parâmetros comportamentais, principalmente no teste de *hole-*

board, aumentando o número e o tempo de *head-dips* e reduzindo a latência para a exploração dos orifícios, sobretudo nas doses de 25 e 50 mg/kg, parâmetros compatíveis com atividade ansiolítica.

A relevância desses dados aumenta quando considerada a composição complexa do óleo, o que é importante ao interpretar os resultados, uma vez que o efeito observado pode estar relacionado a interação entre diferentes moléculas. Os autores sugerem que os efeitos ansiolítico e anticonvulsivante estão relacionados à modulação GABAérgica, possivelmente em receptores envolvidos na ação dos benzodiazepínicos, enquanto o efeito antidepressivo parece envolver mecanismos serotoninérgicos.

Outro aspecto relevante é a possibilidade de diferenciação entre ansiólise e sedação, uma vez que a presença simultânea de tais efeitos poderia representar uma limitação caso o aumento ou a redução fosse analisado de forma isolada. Entretanto, a utilização de diferentes testes comportamentais fortalece a interpretação farmacológica do resultado, apesar de que como se trata de um tratamento agudo, não é possível inferir a manutenção do efeito após administração prolongada, tampouco estabelecer segurança em exposições repetidas. Dessa forma, mesmo sendo uma evidência relevante de atividade neurofarmacológica, questões relacionadas a farmacocinética e tolerabilidade crônica ainda ficam em aberto.

Em relação a *Erythrina velutina*, Dantas *et al.* (2024) investigaram especificamente o decocto, aproximando o modelo experimental da forma tradicional de preparo da espécie. Os autores observaram atividade ansiolítica no labirinto em cruz elevada, além de avaliarem toxicidade aguda e alterações motoras. A desvantagem desse método reside na dificuldade de atribuição dos efeitos a moléculas

específicas, além de que a atividade ansiolítica não pode ser dissociada completamente de possíveis efeitos sedativos em modelos agudos.

Entre as espécies analisadas, *Mimosa tenuiflora* apresentou uma das abordagens mecanísticas mais interessantes, já que foram utilizados dois diferentes modelos animais na investigação de seus efeitos. Para a investigação da fração alcaloídica AF II, camundongos de linhagem Swiss receberam 6 mg/kg da fração via subcutânea, utilizando diazepam como controle positivo, produzindo efeito ansiolítico significativo nos testes claro-escuro e labirinto em cruz elevada observados por Ferreira *et al.* (2025).

Vale destacar que a identificação de DMT na fração deve ser interpretada com cautela, uma vez que a molécula é potencialmente neuroativa, mas não indica que foi responsável isoladamente pelo efeito. Além disso, o estudo avaliou uma única dose da fração e não estabeleceu uma relação dose-resposta ampla, não permitindo estabelecer uma relação causal direta entre sua presença e a ansiólise.

A fração FATEM, por sua vez, observada no estudo de Araújo *et al.* (2025), foi avaliada em *zebrafish* adultos, e diferentemente de AF II, o principal composto identificado, a benzyloxyamine, foi utilizado em uma estratégia farmacológica para investigação de seus efeitos nos sistemas GABAérgico e serotoninérgico, utilizando abordagens *in silico* baseadas em ADME e *docking molecular*, observando propriedades farmacocinéticas favoráveis. Apesar dos resultados positivos, o *docking* deve ser compreendido como uma ferramenta de geração e refinamento de hipóteses. Sendo assim, faz-se

necessário ensaios bioquímicos e moleculares adicionais para confirmar diretamente os alvos envolvidos.

De forma complementar, o estudo de Sartori *et al.* (2024) com *Mimosa tenuiflora* fornece evidências de que seus constituintes podem interferir na produção de mediadores inflamatórios. Isso é particularmente relevante, já que além das alterações nos sistemas neurotransmissores, a modulação de processos inflamatórios constitui um mecanismo complementar de interesse no processo patológico da ansiedade. O estudo baseou-se na investigação de uma amostra de própolis a partir da flora associada a *M. tenuiflora*, bem como seus constituintes santina, sakuranetina e canferida, em células imunes humanas submetidas ou não à estimulação com lipopolissacarídeo (LPS).

Como resultado, nas condições basais, a própolis e a sakuranetina não modificaram significativamente a produção de citocinas, enquanto a santina aumentou TNF- α , IL-1 β e IL-6, e a canferida reduziu IL-8 e IL-10. No entanto, após a estimulação com LPS, a própolis e os três constituintes apresentaram efeito inibitório sobre TNF- α e IL-1 β , enquanto não foram observadas alterações significativas nos níveis de IL-6 e IL-8. A relevância desse achado para a presente revisão está relacionada à possibilidade de que compostos atuem não apenas sobre neurotransmissores, mas também sobre processos inflamatórios potencialmente associados à disfunção neural. Vale ressaltar que o estudo foi realizado em células imunes humanas e não avaliou tecido nervoso, micróglia, comportamento ansioso ou marcadores específicos de neuroinflamação, mas amplia a interpretação dos mecanismos envolvidos no potencial terapêutico das espécies da Caatinga.

Semelhantemente, Rocha *et al.* (2025) demonstraram que extratos etanólicos de folhas e polpa de *Caryocar coriaceum*, bem como a isoquercitrina, reduziram comportamentos associados à ansiedade durante a abstinência alcoólica em *zebrafish*, o que se assemelha ao que foi observado no estudo de Rodrigues *et al.* (2026) com *Morisonia flexuosa*. Diferente dos estudos anteriores, os tratamentos não produziram alterações significativas na atividade locomotora, reduzindo a possibilidade de que o efeito ansiolítico fosse consequência de sedação. Ademais, abordagens computacionais demonstraram a formação de um complexo estável entre a isoquercitrina e o receptor GABA α .

Em uma abordagem distinta, Lima *et al.* (2022) investigaram diretamente a sonderianina, presente em *C. blanchetianus*, em *zebrafish*. O composto apresentou efeito ansiolítico, embora também tenha reduzido a atividade locomotora, indicando participação do sistema serotoninérgico, uma vez que antagonistas de receptores 5-HT foram utilizados para avaliar a reversão do efeito, com destaque para os receptores 5-HT₁ e 5-HT_{2A/2C}. Além disso, os autores identificaram atividade anticolinesterásica da molécula, ampliando a interpretação de seu potencial neuroativo.

Do mesmo modo, Camilo *et al.* (2022) demonstraram que o extrato aquoso das folhas de *Lippia sidoides* aumentou o tempo de permanência dos *zebrafish* na zona clara do teste claro/escuro, indicando atividade ansiolítica. O fato de que não houve redução locomotora nas doses avaliadas fortalece a interpretação de que o aumento da exploração da região clara não decorreu simplesmente de alteração motora ou sedação. Além disso, a administração de flumazenil bloqueou o efeito ansiolítico produzido pela maior dose efetiva do extrato, fornecendo evidência farmacológica de

envolvimento dos receptores GABA α . Embora as evidências indiquem resultados promissores, a contribuição individual de cada um dos 12 flavonoides identificados ainda não pode ser estabelecida.

O extrato das folhas de *Ziziphus joazeiro* também apresentou atividade ansiolítica em *zebrafish* adultos, entretanto, os resultados demonstraram uma relação mais complexa entre ansiólise e sedação. Souza *et al.* (2023) identificaram efeitos comportamentais compatíveis com redução da ansiedade, no teste claro/escuro, caracterizada pelo aumento do tempo de permanência dos animais na zona iluminada. Um ponto de destaque é que a resposta não foi diretamente proporcional à dose: 10 mg/kg apresentou o maior efeito, superior ao observado nas doses de 100 e 500 mg/kg, indicando uma dose-resposta não linear, sugerindo que o aumento da concentração do extrato não necessariamente intensifica a resposta farmacológica. Ademais, a ocorrência de sedação constitui uma limitação importante, já que a redução do comportamento exploratório pode ser interpretada equivocadamente como ansiólise, o que foi observado de forma semelhante no estudo de Nascimento *et al.* 2025.

Tal aspecto também foi observado no estudo de Gonçalves *et al.* (2026), com o extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Passiflora cincinnata* em camundongos. Os autores avaliaram as doses de 100, 200 e 400 mg/kg e observaram respostas comportamentais distintas conforme a dose e o modelo experimental empregado. No teste claro/escuro, a dose de 100 mg/kg aumentou o tempo de permanência na área iluminada e reduziu o tempo na área escura, enquanto, no *hole-board*, a mesma dose reduziu a latência para a primeira exploração dos orifícios, resultados compatíveis com atividade ansiolítica. A ausência de relação dose-resposta linear no

experimento e a presença de efeitos sedativos em doses elevadas demonstram a importância da escolha adequada da dose e da avaliação da atividade locomotora.

Tal questão é ainda mais evidente no estudo de Azevedo *et al.* (2024), cuja investigação comparou extratos provenientes das folhas, ramos e raízes de *Ziziphus cotinifolia*. Apesar de todos os extratos demonstrarem atividade ansiolítica no teste claro/escuro com *zebrafish*, a participação GABAérgica não foi uniforme entre as preparações. Para o extrato das folhas, o flumazenil não reverteu a atividade ansiolítica, o que pode indicar que o efeito não depende predominantemente da ativação dos receptores GABA α . Já o extrato dos ramos teve sua resposta parcialmente reduzida pelo antagonista, provavelmente envolvendo mecanismos distintos de neurotransmissão GABAérgica.

Além da investigação do sistema GABA, os autores investigaram o sistema serotoninérgico, onde os extratos das folhas e raízes apresentaram evidências de participação dos receptores 5-HT $_1$, 5-HT $_2A/2C$ e 5-HT $_3$. Isso demonstra que a espécie pode atuar em mais de uma rota neuroquímica, e a distribuição dos metabólitos entre as diferentes partes da planta pode determinar diferentes perfis farmacológicos. Complementarmente, os extratos foram avaliados quanto à toxicidade, permitindo uma interpretação mais adequada dos resultados comportamentais. Entretanto, a diferença de resposta entre folhas, ramos e raízes demonstra que não seria adequado atribuir à espécie um único mecanismo de ação.

Por fim, a evidência recente de Moura *et al.* (2026) demonstrou que tanto o óleo quanto o constituinte majoritário da *Lippia grata*, o timol, em *zebrafish* adultos submetidos a diferentes concentrações

(0,01; 0,1 e 1,0 mg/mL). No teste claro-escuro, ambos os tratamentos produziram efeito ansiolítico, caracterizado pelo aumento do tempo de permanência dos animais na zona iluminada, sem evidência de sedação. No modelo de ansiedade induzida pela abstinência alcoólica, entretanto, apenas a maior concentração aumentou significativamente o tempo na zona clara, apresentando efeito semelhante ao diazepam. Para o timol, as concentrações de 0,01 e 0,1 mg/mL foram eficazes, sendo que a menor dose apresentou resposta comparável à do diazepam.

O resultado foi complementado com análise *in silico*, na qual o timol apresentou interação favorável com o receptor GABA α , com score -320,74 kcal/mol, inferior ao obtido para o diazepam (-209,66 kcal/mol) no modelo computacional empregado. Embora esse resultado não permita afirmar maior eficácia farmacológica do timol em relação ao diazepam, ele fornece suporte estrutural para a hipótese de interação entre o composto e o receptor.

De modo geral, as evidências sugerem que o potencial ansiolítico das espécies não está restrito a uma única via neuroquímica. A ocorrência de respostas envolvendo simultaneamente os sistemas GABAérgico e serotoninérgico em determinadas espécies sugere que os bioativos da Caatinga podem apresentar atuação multialvo, característica relevante diante da natureza complexa da ansiedade. Entretanto, a frequência de evidências GABAérgicas não significa necessariamente que esse seja o mecanismo predominante entre todas as espécies.

Um aspecto recorrente entre os estudos foi a necessidade de distinguir o efeito ansiolítico de alterações inespecíficas da atividade locomotora. Isso se deve, pois, a redução da locomoção pode

interferir na interpretação dos testes comportamentais, uma vez que alterações na exploração do ambiente podem decorrer de sedação, prejuízo motor ou diminuição da atividade espontânea, e não necessariamente de uma redução do comportamento ansioso.

Nesse sentido, os estudos que combinaram testes de ansiedade com avaliação locomotora apresentaram maior capacidade de sustentar uma interpretação ansiolítica, especialmente quando o aumento da exploração da zona clara ou dos braços abertos ocorreu sem redução significativa da atividade motora. Em contrapartida, nos estudos em que a ansiólise foi acompanhada por alterações locomotoras, permanece a possibilidade de participação de efeitos sedativos, indicando a necessidade de protocolos comportamentais complementares.

Outro fator de atenção é a heterogeneidade dos modelos experimentais, posto que os estudos realizados em camundongos utilizaram predominantemente o labirinto em cruz elevada e o campo aberto, enquanto os trabalhos com *zebrafish* empregaram principalmente o teste claro/escuro, frequentemente associado à avaliação locomotora e, em alguns casos, a modelos de ansiedade induzida pela abstinência alcoólica.

Embora esses modelos sejam utilizados para investigar respostas relacionadas à ansiedade, eles representam diferentes dimensões comportamentais e apresentam particularidades quanto à sensibilidade farmacológica. Assim, a convergência de resultados entre modelos distintos fortalece a evidência pré-clínica, mas diferenças entre espécies, protocolos, vias de administração e doses dificultam a comparação quantitativa direta da potência dos diferentes bioativos. Dessa forma, os resultados indicam a

necessidade de estudos que integrem padronização fitoquímica, farmacodinâmica, farmacocinética, toxicologia e validação dos mecanismos moleculares.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas na presente revisão sustentam o potencial da biodiversidade do bioma da Caatinga como fonte de moléculas capazes de atuar sobre mecanismos neurobiológicos associados ao transtorno de ansiedade, constituindo uma perspectiva relevante diante das limitações relacionadas aos tratamentos ansiolíticos convencionais.

Além disso, a análise demonstra que a diversidade química e farmacológica dessas espécies amplia as possibilidades de prospecção de agentes neuroativos com potencial terapêutico. Entretanto, a heterogeneidade dos modelos experimentais, das preparações vegetais e da caracterização de bioativos ainda constitui uma limitação para o estabelecimento de relações farmacológicas definitivas, fazendo-se necessária a identificação e o isolamento dos constituintes ativos, a padronização das preparações e a investigação de segurança, eficácia e mecanismos de ação, de modo a favorecer o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-MOHAYA, Mazen et al. In silico approaches which are used in pharmacy. Journal of applied pharmaceutical science, 2024. Acesso em: 17 ago. 2025.

ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino *et al.* Medicinal plants and animals of an important seasonal dry forest in Brazil. *Ethnobiology and Conservation*, v. 9, 2020. Acesso em: 20 ago. 2026.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR®): Test questions for the diagnostic criteria. Arlington, TX, USA: American Psychiatric Association Publishing, 2025. Acesso em: 01 out. 2025.

ARAÚJO, Carlos Alberto; ASANO, Nadja Maria Jorge; SOUZA, Manuela Barbosa Rodrigues de. Associação entre os fatores desencadeantes e a ansiedade: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e131111335314, 2022. Acesso em: 02 out. 2025.

ARAÚJO, José Ismael *et al.* Neuropharmacological potential of *Mimosa tenuiflora* in adult zebrafish: An integrated approach to GABAergic and serotonergic neuromodulation. *Behavioural Brain Research*, v. 481, n. 115415, p. 115415, 2025. Acesso em: 19 ago. 2026.

AZEVEDO, Djane Ventura *et al.* Evaluation of antioxidant, toxicological and anxiolytic-like effect of ethanolic extracts of *Ziziphus cotinifolia* Reissek in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Phytomedicine Plus: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, v. 4, n. 1, p. 100504, 2024. Acesso em: 19 ago. 2026.

CAMILO, Cicera J. *et al.* Analysis toxicity by different methods and anxiolytic effect of the aqueous extract *Lippia sidoides* Cham. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 20626, 2022. Acesso em: 20 ago. 2026.

CERQUEIRA, Mariah Mesquita de *et al.* Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*, v. 9, n. 4, p. e14522, 2023. Acesso em: 05 set. 2025

CHAUHAN, Anamica *et al.* Zebrafish models for neurological disorders: a platform for natural product-based drug discovery. *Frontiers in Natural Products*, v. 4, n. 1679580, 2026. Acesso em: 20 ago. 2026.

CHU, Andrew; WADHWA, Roopma. Selective serotonin reuptake inhibitors. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Acesso em: 14 set. 2025.

DANTAS, Daniella Isla Medeiros *et al.* Avaliação da toxicidade aguda e atividade ansiolítica do decocto de *Erythrina velutina* willd. *Saúde e meio ambiente revista interdisciplinar*, v. 13, p. 232–248, 2024. Acesso em: 20 ago. 2026.

DINIZ, Tâmara Coimbra *et al.* Anticonvulsant, sedative, anxiolytic and antidepressant activities of the essential oil of *Annona vepretorum* in mice: Involvement of GABAergic and serotonergic systems. *Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*, v. 111, p. 1074–1087, 2019. Acesso em: 20 ago. 2026.

EDINOFF, Amber N. *et al.* Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology international*, v. 13, n. 4, p. 594–607, 2021. Acesso em: 14 set. 2025.

EILBES, M. Rodent Open Field Test. *Biorender*, 2025. Acesso em: 19 set. 2025.

FAN, Y. *et al.* Global burden of mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2021: results from the global burden of disease study 2021. *BMC psychiatry*, v. 25, n. 1, p. 486, 2025. Acesso em: 17 ago. 2025.

FERREIRA, Jady Vitoria Barjud Pereira *et al.* The anxiolytic-like effect of the alkaloid fraction of the psychedelic plant *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. *Natural Product Research*, v. 39, n. 18, p. 5408–5410, 2025. Acesso em: 20 ago. 2026.

GARAKANI, Amir *et al.* Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options. *Frontiers in psychiatry*, v. 11, p. 595584, 2020. Acesso em: 17 ago. 2025.

GAUDÊNCIO, Susana P. *et al.* Advanced methods for natural products discovery: Bioactivity screening, dereplication, metabolomics profiling, genomic sequencing, databases and informatic tools, and structure elucidation. *Marine drugs*, v. 21, n. 5, p. 308, 2023. Acesso em: 02 set. 2025.

GONCALVES, Talita Lorena N. *et al.* Neuropharmacological effects of the crude ethanolic extract from aerial parts of *Passiflora cincinnata* Mast. (Passifloraceae) and possible mechanisms of action involved. *Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*, v. 25, n. 4, p. 503–520, 2026. Acesso em: 20 ago. 2026.

GONG, Wenxuan. Research progress on the neural circuits mechanisms of anxiety. *Frontiers in neural circuits*, v. 19, p. 1609145, 2025. Acesso em: 05 out. 2025.

KALIN, Ned H. The critical relationship between anxiety and depression. *The American journal of psychiatry*, v. 177, n. 5, p. 365–367,

2020. Acesso em: 31 ago. 2025.

KIM, Haram R.; MARTINA, Marco. Bidirectional regulation of GABAA reversal potential in the adult brain: Physiological and pathological implications. *Life* (Basel, Switzerland), v. 14, n. 1, 2024. Acesso em: 02 set. 2025.

KOZŁOWSKA, Anna *et al.* Analysis of anxiety disorders and post-traumatic stress disorders for screening anxiolytic drugs and linking preclinical and clinical research. *International journal of molecular sciences*, v. 26, n. 4, 2025. Acesso em: 02 set. 2025.

KREDLOW, M. *et al.* Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 47, n. 1, p. 247–259, 2022. Acesso em: 16 set. 2025.

KRUYER, Anna; KALIVAS, Peter W.; SCOFIELD, Michael D. Astrocyte regulation of synaptic signaling in psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 48, n. 1, p. 21–36, 2023. Acesso em: 16 set. 2025.

LEE, Hong-Gyun *et al.* Neuroinflammation: An astrocyte perspective. *Science translational medicine*, v. 15, n. 721, p. eadi7828, 2023. Acesso em: 02 set. 2025.

LIMA, Joyce Dos Reis *et al.* Diterpene Sonderianin isolated from *Croton blanchetianus* exhibits acetylcholinesterase inhibitory action and anxiolytic effect in adult zebrafish (*Danio rerio*) by 5-HT

system. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, v. 40, n. 24, p. 13625–13640, 2022. Acesso em: 07 set. 2026.

LIN, Jianwen *et al.* Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. *Frontiers in synaptic neuroscience*, v. 15, p. 1124112, 2023. Acesso em: 17 ago. 2025.

MORRIS, Laurel S. *et al.* The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain and neuroscience advances*, v. 4, p. 2398212820930321, 2020. Acesso em: 08 set. 2025.

MOURA, Luiz F. Wemmenson Gonçalves *et al.* Lippia grata Schauer: Essential oil as a source of the phytotherapeutic thymol for the treatment of seizures and anxiety induced by alcohol withdrawal in adult zebrafish. *Chemistry & Biodiversity*, v. 23, n. 7, p. e02870, 2026. Acesso em: 02 set. 2026.

NASCIMENTO, Joice Barbosa *et al.* Antioxidant activity and anxiolytic effect of *Cnidoscolus quercifolius* Pohl stem bark extract in zebrafish. *Future Pharmacology*, v. 5, n. 2, p. 16, 2025. Acesso em: 04 set. 2026.

NASIR, Madeeha *et al.* Glutamate systems in DSM-5 Anxiety Disorders: Their role and a review of glutamate and GABA psychopharmacology. *Frontiers in psychiatry*, v. 11, p. 548505, 2020. Acesso em: 02 set. 2025.

NIARCHOU, Eleni; ROBERTS, L. H.; NAUGHTON, Bernard D. What is the impact of antidepressant side effects on medication adherence among adult patients diagnosed with depressive disorder: A systematic review. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), v. 38, n. 2, p. 127–136, 2024. Acesso em: 17 ago. 2025.

NICOSIA, Noemi *et al.* Glutamate-mediated excitotoxicity in the pathogenesis and treatment of neurodevelopmental and adult mental disorders. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 12, p. 6521, 2024. Acesso em: 08 set. 2025.

PAUL, Bindu D.; SNYDER, Solomon H.; BOHR, Vilhelm A. Signaling by cGAS-STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging. *Trends in Neurosciences*, v. 44, n. 2, p. 83–96, 2021.

ROCHA, Yatagan M. *et al.* Phytochemical isoquercitrin and ethanolic extracts from pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) reverse alcohol withdrawal-induced anxiety in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Behavioural Brain Research*, v. 482, n. 115439, p. 115439, 2025. Acesso em: 04 set. 2026.

RODRIGUES, Fázia Fernandes Galvão *et al.* Isothiocyanate-rich essential oil of *Morisonia flexuosa* L. exhibits anxiolytic-like effects that may involve serotonergic pathways in zebrafish. *Plants*, v. 15, n. 12, p. 1812, 2026.

SÁ- FILHO, Geovan Figueirêdo de *et al.* Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 13, p. e140101321096, 2021. Acesso em: 07 set. 2026.

SARTORI, Arthur *et al.* Effects of caatinga propolis from *Mimosa tenuiflora* and its constituents (santin, sakuranetin and kaempferide) on human immune cells. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 319, n. Pt 2, p. 117297, 2024. Acesso em: 07 set. 2026.

SOUZA, Antônio Barros *et al.* Antibacterial activity and anxiolytic-like effect of *Ziziphus joazeiro* Mart. leaves in adult zebrafish (*Danio*

rerio). Fish and Shellfish Immunology Reports, v. 5, n. 100108, p. 100108, 2023. Acesso em: 07 set. 2026.

SUZIGAN, Mariana Silva *et al.* Neurobiologia dos transtornos de ansiedade. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 1, p. 6109–6130, 2024. Acesso em: 02 out. 2025.

TSE, Jesse S. Y.; HASLAM, Nick. What is a mental disorder? Evaluating the lay concept of Mental Ill Health in the United States. BMC psychiatry, v. 23, n. 1, p. 224, 2023. Acesso em: 17 ago. 2025.

Valério, A. Mechanism of Action of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, 2026. Acesso em: 08 ago. 2026.

VIJAYALAKSHMI, V. *et al.* Systematic review of the therapeutic potential of medicinal herbs: insights into their biological applications and futuristic innovations. Proceedings of the Indian National Science Academy, 2025. Acesso em: 17 ago. 2025.

WASZKIEWICZ, Napoleon. Mentally sick or not-(bio)markers of psychiatric disorders needed. Journal of clinical medicine, v. 9, n. 8, p. 2375, 2020. Acesso em: 31 ago. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2024. Acesso em: 02 out. 2025.

YAN, Jing-Jing *et al.* A circuit from the ventral subiculum to anterior hypothalamic nucleus GABAergic neurons essential for anxiety-like behavioral avoidance. Nature communications, v. 13, n. 1, p. 7464, 2022. Acesso em: 02 out. 2025.

YIN, Y. *et al.* “Inflamed” depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, v. 207, n. 107322, p. 107322, 2024. Acesso em: 17 ago. 2025.

ZHAO, Xiao-Pei; LI, Hui; DAI, Ru-Ping. Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-BDNF: New insights into mood disorders. *World journal of psychiatry*, v. 12, n. 3, p. 379–392, 2022. Acesso em: 08 set. 2025.

¹ Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2507-6685>

² Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4117-6528>

³ Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2820-4772>

⁴ Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7362-1938>

⁵ Mestre em Biotecnologia pelo Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3286-1515>

⁶ Mestre em Biotecnologia pelo Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4213-4563>

⁷ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí – Campus Teresina/PI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1176>