



ESTUDO DO EFEITO ANSIOLÍTICO DO *Coriandrum sativum* L. NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO POR GAVAGEM

STUDY OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF *Coriandrum sativum* L. IN THE ELEVATED CROSS LABYRINTH BY GAVAGE

Márcia Otto Barrientos - marcia.barrientos@adventista.edu.br

ORCID: 0000-0001-5603-2448 / Doutora em Imunologia/UFBA, Mestre em Ciências/USP, Farmacêutica/FAFABES. Escola de saúde, docente da Faculdade Adventista da Bahia (Fadba). Cachoeira, Bahia, Brasil.

Laura de Moura Rocha - lauramoura100@hotmail.com

ORCID: 0009-0005-7231-8055 / Escola de saúde, curso de psicologia, Faculdade Adventista da Bahia. Cachoeira, Bahia, Brasil.

Felipe Almeida Mendes - felipsed@gmail.com

ORCID: 0009-0000-8888-8937 / Escola de saúde, curso de psicologia, Faculdade Adventista da Bahia. Cachoeira, Bahia, Brasil.

Wilhiane da Silva Lima - wilhiane.sl@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6473-5124 / Escola de saúde, curso de odontologia, Faculdade Adventista da Bahia. Cachoeira, Bahia, Brasil.

Resumo: A ansiedade é uma vivência comum e se torna patológica ao ser uma resposta inadequada em virtude da intensidade e duração. Para controlá-la no Brasil, os remédios ansiolíticos mais usados são os benzodiazepínicos, porém trazem efeitos indesejados, logo, torna-se importante pesquisas que evidenciem outros tratamentos. O *Coriandrum sativum* L. tem sido recomendado para o alívio da ansiedade e insônia na medicina popular iraniana. O objetivo deste estudo é examinar se o extrato aquoso da semente do *Coriandrum sativum* L. terá efeito ansiolítico em camundongos por gavagem. A metodologia do teste foi conforme o modelo experimental qualitativo e quantitativo, utilizando 29 camundongos Swiss em dois grupos, sendo o controle (n = 14) tratado com solução salina 0,9% e o teste (n = 15) tratado com solução aquosa do *Coriandrum sativum* L., 200 mg/kg. As soluções foram administradas via oral por gavagem em todos os grupos, se valendo do labirinto em cruz elevado para verificar tais efeitos. O experimento foi desenvolvido entre 13 e 19 h, registrado com uma câmera de 14 megapixels. Os dados quantitativos foram analisados descritivamente no BioEstat 5.0 e as hipóteses testadas pelo teste de Mann-Whitney. A atividade ansiolítica do extrato aquoso do *Coriandrum sativum* L. administrado por gavagem pôde ser demonstrada pelo presente estudo (p = 0,01).

Palavras-chave: Ansiedade; *Coriandrum Sativum* L; Labirinto em cruz elevado.

Abstract: Anxiety is a common experience and becomes pathological when it is an inadequate response due to its intensity and duration. To control it in Brazil, the most used anxiolytic drugs are benzodiazepines, but they bring unwanted effects, therefore, it is important to research that evidence other treatments. *Coriandrum sativum L.* has been recommended for the relief of anxiety and insomnia in Iranian folk medicine. The aim of this study is to examine whether the aqueous extract of *Coriandrum sativum L.* seed will have an anxiolytic effect in mice by gavage. The test methodology followed the qualitative and quantitative experimental model, using 29 Swiss mice in two groups, with the control (n = 14) treated with 0.9% saline solution and the test (n = 15) treated with an aqueous solution of *Coriandrum sativum L.*, 200 mg/kg. The solutions were administered orally by gavage in all groups, using the elevated plus maze to verify such effects. The experiment was carried out between 1 pm and 7 pm, recorded with a 14 megapixel camera. Quantitative data were descriptively analyzed using BioEstat 5.0 and hypotheses tested using the Mann-Whitney test. The anxiolytic activity of the aqueous extract of *Coriandrum sativum L.* administered by gavage could be demonstrated by the present study (p = 0.01).

Keywords: Anxiety, *Coriandrum Sativum L.* Elevated plus-maze.

1 INTRODUÇÃO

Ansiedade, consumo de substâncias psicoativas e o uso de fitoterápicos são temas que despertam interesse na sociedade e na comunidade científica, além de, por vezes, relacionarem-se. Os benzodiazepínicos (BDZ), psicoativos utilizados para controlar a ansiedade e a tensão, trazem efeitos indesejados. O número de caixas de clonazepam vendidas chegou a 10,5 milhões em 2010, mais que a soma das unidades de bromazepam (4,4 milhões) e de alprazolam (4,3 milhões) distribuídas no mesmo período. É importante salientar que a duração do tratamento com BDZ é uma das variáveis determinantes da racionalidade da terapia⁽¹⁾. Protocolos nacionais e internacionais consideram o tratamento superior a seis meses como de risco para o desenvolvimento de dependência e tolerância^(2,3). Estudos apresentaram que mais de 50% dos participantes fizeram uso de BZD por tempo superior a 6 (seis) meses^(4,5). O uso de plantas medicinais e fitoterápicos são regulamentados e podem ser utilizados com acompanhamento em muitos casos clínicos⁽¹⁾.

Planta Medicinal, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, é toda planta (ou partes dela) que contenha as substâncias ou classes de substâncias responsáveis pela ação terapêutica⁽⁶⁾. De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS, 80% da população mundial faz uso de algum tipo de erva medicinal⁽⁷⁾. Essas plantas são uma alternativa com efeitos colaterais menos intensos, portanto, são utilizadas por todas as faixas etárias com ênfase para adultos e idosos

em tratamento de doenças crônicas⁽¹⁾.

Coriandrum sativum L., mais conhecido como coentro, é uma hortaliça consumida em diversas regiões do Brasil, especialmente no Norte, Nordeste e em menor proporção no Sudeste. Seu cultivo visa à obtenção de massa verde utilizada na culinária em diversos pratos típicos, notempero de peixes e carnes, além de molhos e saladas, para obtenção também de frutos secos bastante utilizados na indústria de condimento para carne defumada e na fabricação de pães, doces, pickles e licorinhos finos⁽⁸⁾. Sua utilização é comum na culinária de regiões de clima quente e se mostra intolerante a baixas temperaturas, cujas folhas e sementes são utilizadas na composição e decoração de diversos pratos regionais⁽⁹⁾.

O *Coriandrum sativum* L., na medicina popular iraniana, tem sido recomendado para problemas médicos como a ansiedade⁽¹⁰⁾. Estudos em modelos animais destacam efeitos farmacológicos ansiolíticos⁽¹¹⁻¹⁴⁾. O conhecimento sobre plantas medicinais é milenar, entretanto, são necessárias pesquisas atualizadas para evitar o uso indevido⁽¹⁵⁾.

Medicamentos fitoterápicos, de acordo com a legislação sanitária brasileira, são medicamentos obtidos exclusivamente de matérias-primas vegetais^(6,16,17). Os fitoterápicos representam uma parcela significativa na cadeia produtiva, pois o setor de medicamentos fitoterápicos movimenta anualmente em torno de R\$ 1 bilhão⁽¹⁷⁾. Os fitoterápicos no Brasil são medicamentos que precisam apresentar critérios de qualidade, segurança e eficácia, através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos^(1,6,18).

Os estudos de plantas que são capazes de atuar no comportamento, humor, pensamento e sensações, bem como o entendimento de seus mecanismos de ação, segurança e eficácia, são desafios para os pesquisadores^(19,20). Pesquisas no campo da ansiedade têm mostrado que suas raízes biológicas encontram-se nas reações de defesa que os animais exibem em resposta a diferentes estímulos em situações de perigo⁽²¹⁻²³⁾. A ansiedade é descrita como um estado emocional de grande valor adaptativo, que é experienciado de maneira subjetiva como sendo desagradável, tendo como características o medo, a apreensão, o temor e sentimentos correlatos. Sua expressão envolve alterações comportamentais, psicofisiológicas e cognitivas^(21,22). Ao contrário do medo, que se manifesta em situações em que o perigo é iminente, a ansiedade se manifesta em situações nas quais o perigo é apenas potencialmente incerto^(21,23).

A ansiedade pode ser evocada em alguns animais pela simples exposição a um novo ambiente ou estímulo. Esses comportamentos de medo, ou defensivos, são semelhantes a manifestações ansiosas em indivíduos com transtornos de ansiedade⁽²¹⁻²³⁾. Por exemplo, animais expostos ao

Labirinto em Cruz Elevado (LCE) apresentam um comportamento denominado de avaliação de risco, *risk assessment*, o que pode ser relacionado à hipervigilância, apresentada por indivíduos ansiosos⁽²⁴⁾. Um dos modelos mais largamente utilizados na pesquisa da ansiedade em ratos e camundongos é o labirinto em cruz elevado, que é baseado em respostas incondicionadas a ambientes potencialmente perigosos^(11,25).

Montgomery, nos anos 50, criou o labirinto em Y elevado. Nesses trabalhos, observou-se uma menor utilização dos braços abertos em relação aos braços fechados e foi levantada a hipótese de que a estimulação provocada pela novidade (o ambiente novo) produzia reações de conflito entre medo e curiosidade, evidenciadas comportamentalmente como tendências à esquiva e aproximação, respectivamente⁽²⁶⁾.

O LCE foi desenvolvido como um modelo para o estudo da ansiedade. Esse labirinto, após sofrer a modificação que lhe deu a forma existente atualmente, foi validado comportamental, fisiológica e farmacologicamente para ratos⁽²⁷⁾ e para camundongos⁽²⁸⁾. O teste consiste em colocar o animal em um labirinto elevado do solo formado por dois braços fechados por paredes e dois abertos, em cujo espaço se analisa a frequência de entradas e o tempo gasto em cada tipo de braço. Outros comportamentos do animal também são avaliados, como levantar-se sobre as patas traseiras, esticar-se, mergulhar, limpar-se, o tempo total de deslocamento e o tempo total em descanso. O método é considerado um instrumento útil e válido para medir ansiedade, investigando aspectos comportamentais, fisiológicos e farmacológicos^(25, 29-31).

Experimentos demonstraram que ratos testados no labirinto iluminado com luz vermelha (cor que os ratos não enxergam e equivale ao escuro) exibiram um aumento no número de entradas e tempo gasto nos braços abertos quando comparados com animais testados no labirinto iluminado⁽³²⁾. A iluminação desencadeia nos animais os comportamentos de esquiva dos braços abertos, que claramente têm o efeito dos estímulos aversivos. No escuro, os animais exploram mais tanto os braços abertos como os fechados⁽³²⁾.

Há um consenso na literatura de que os ratos são criaturas noturnas e plenamente adaptados a esse tipo de condição. Assim, apresentam olfato e audição bem desenvolvidos e visão pobre⁽³³⁾. Uma hipótese que se pode levantar a esse respeito é que, por não enxergarem bem, os ratos, quando colocados nesses aparatos para teste, apresentariam medo e ansiedade que os fariam esquivar-se dos espaços abertos, sem paredes^(25,27). O presente trabalho estudou o efeito ansiolítico do *Coriandrum sativum* L. em camundongos no labirinto em cruz elevado administrado por gavagem, em dose única.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS

Camundongos Swiss (n = 29), machos de 3 (três) a 4 (quatro) meses, pesando entre 28 a 42 g. Alojados em gaiolas individuais, temperatura média de 24 °C. Ciclo de claro/escuro 12 horas, início às 7:00 h. Água e alimento *ad libitum*. Divididos em dois grupos, sendo 14 animais no grupo controle e 15 animais no grupo teste.

2.2 PLANTA

Sementes secas de *Coriandrum sativum* L. adquiridas de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

2.3 PREPARAÇÕES DO EXTRATO AQUOSO

As sementes do *Coriandrum sativum* L. secas foram cominuídas, obtendo-se 100g de pó, diluídas em 500ml água deionizada (KOP) por 24 h a 4°C, em seguida, elevou-se a temperatura a 100°C e, após a remoção da fonte de calor, deixou-se infundir por 15 minutos. Com o filtrado, obteve-se uma solução de 50 g/L.

2.4 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

Labirinto de madeira com dois braços abertos e dois fechados por paredes laterais de 50 cm de altura. Os braços têm 45 cm de comprimento e 10,5 cm de largura, dispostos de modo que os iguais estão em lados opostos, unidos por um quadrado central de 10,5 x 10,5 cm, a 50 cm do solo.

2.5 LOCAL DO EXPERIMENTO

O experimento foi desenvolvido no Núcleo de Pesquisa Experimental da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). Ambiente de 4,0 x 4,0 m, com o labirinto centralizado sob luzLED vermelha de 90 watts posicionada a 150 cm acima da arena central do labirinto, o experimento foi desenvolvido entre 13:00 e 19:00 h e registrado com uma câmera de 14 mega pixels.

2.6 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Os procedimentos quanto ao grau invasivo (gavagem), condições de alojamento, condições alimentares, exposição ao labirinto e método de indução à morte foram julgados adequados e justificados. Autorizado pelo CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais), nº 30/2016.

2.7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A solução aquosa de *Coriandrum sativum* L. foi administrado por gavagem, 200 mg/kg^(12,13). Os animais foram colocados no labirinto em cruz elevado após 50 minutos da administração (respeitando os princípios farmacocinéticos). A solução salina 0,9% também foi administrada ao grupo controle, por gavagem, respeitando o mesmo tempo. Os animais dos dois grupos exploraram livremente o labirinto por 300 segundos.

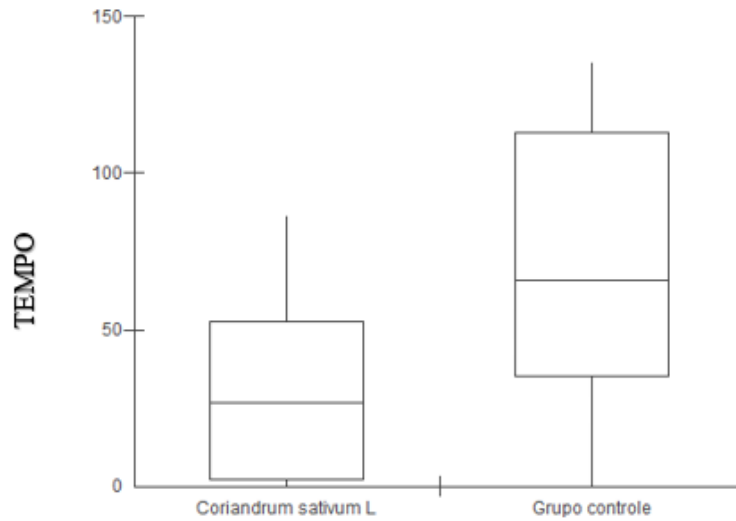
2.8 ANÁLISE DE DADOS

A comparação estatística do tempo e frequência, entre os dois grupos, foi feita por meio do teste de hipóteses de amostras independentes, teste Mann-Whitney no software BioEstat 5.0 com geração dos gráficos *box plot*. Considerou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3 RESULTADO

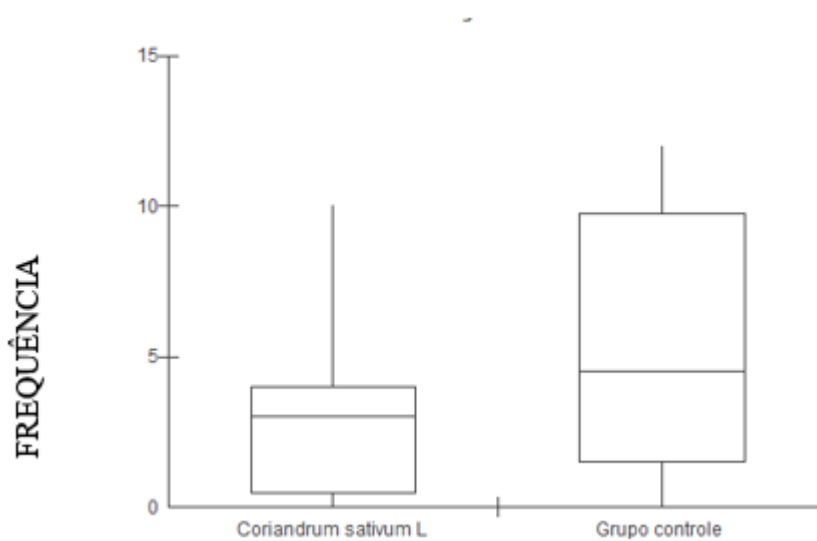
O tempo mediano de permanência no braço aberto do grupo tratado com *Coriandrum Sativum* L. foi de 27 s ($\pm 50,50$), o grupo controle manteve-se no braço aberto por um tempo mediano de 66 s ($\pm 78,00$), ($p = 0,01$) (gráfico 1). A frequência de entradas no braço aberto tem um resultado estatisticamente significativo de ($p = 0,05$), com a frequência mediana de 3 ($\pm 3,50$) para o grupo tratado com *Coriandrum Sativum* L. e 4,5 ($\pm 8,25$) para o grupo controle (gráfico 2).

Gráfico 1 – Tempo mediano de permanência dos camundongos nos braços abertos. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

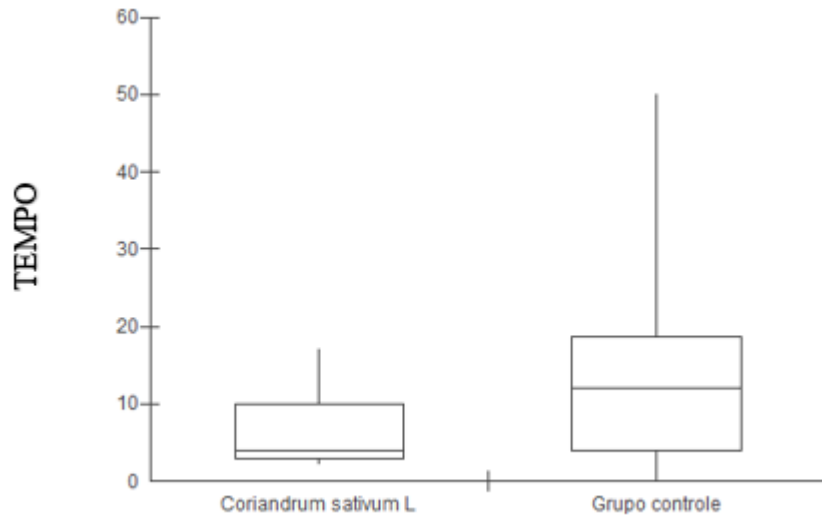
Gráfico 2 – Frequência mediana de entrada dos camundongos nos braços abertos. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

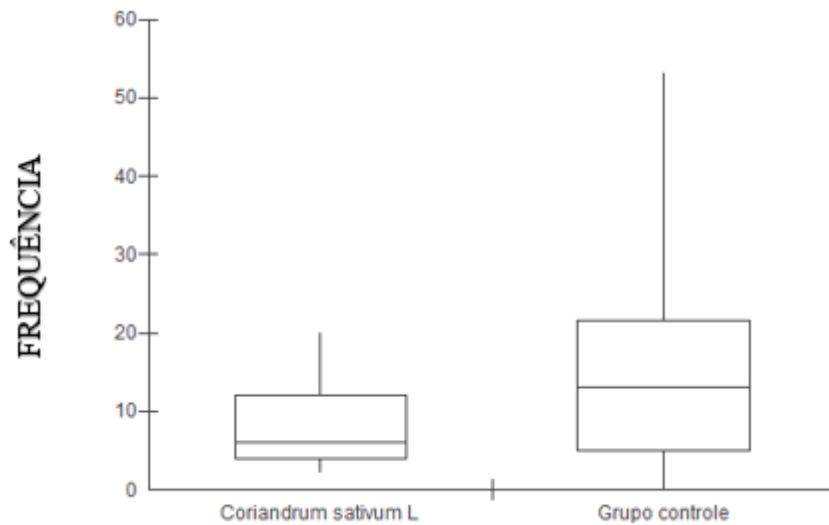
O tempo mediano de mergulhar a cabeça do grupo tratado com *Coriandrum sativum L.* foi de 4 s ($\pm 7,00$). O grupo controle obteve um tempo mediano de 12 s ($\pm 14,75$), ($p = 0,04$) (gráfico 3). A frequência mediana de mergulhar a cabeça do grupo controle foi de 13 ($\pm 16,50$) e do grupo tratado com *Coriandrum Sativum L.* foi de 6 ($\pm 8,00$), ($p = 0,04$), (gráfico 4).

Gráfico 3 – Tempo mediano de mergulhar a cabeça. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

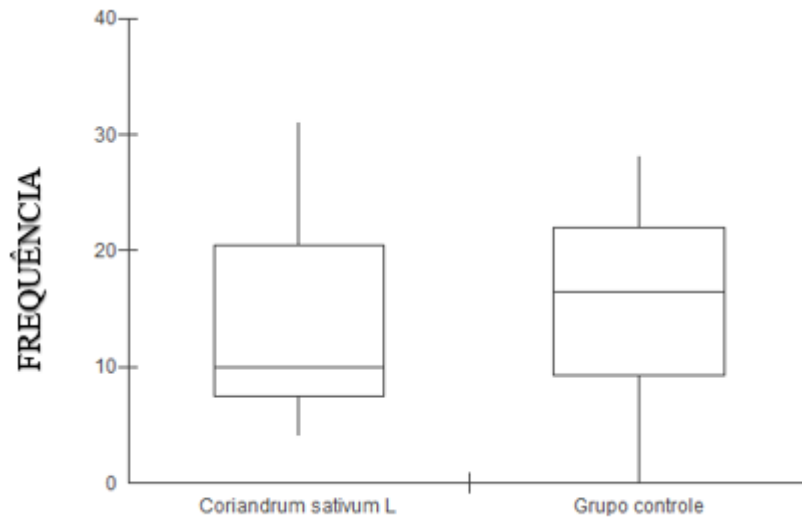
Gráfico 4 – Frequência mediana de mergulhar a cabeça. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

A frequência mediana de esticar-se do grupo tratado com *Coriandrum sativum L.* foi de 10 (± 13) e do grupo controle foi de 16,5 ($\pm 12,75$), ($p = 4,0$), (gráfico 5).

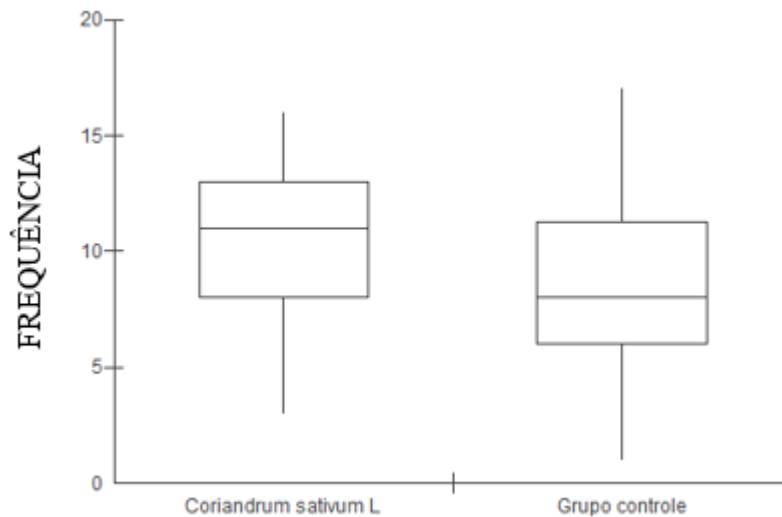
Gráfico 5 – Frequência mediana de esticar-se dos camundongos. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

No braço fechado, a frequência mediana de entradas do grupo tratado com *Coriandrum sativum* L. foi de 11 ($\pm 5,00$). O grupo controle teve a frequência mediana de entradas no braço fechado de 8 ($\pm 5,25$), ($p= 0,08$), (gráfico 6).

Gráfico 6 – Frequência mediana de entrada dos camundongos nos braços fechados. Cachoeira, BA, Brasil, 2023.



Fonte: Elaboração própria.

4 DISCUSSÃO

Este estudo foi pioneiro no Brasil ao estudar a relação entre o *Coriandrum sativum L.* e a ansiedade. No presente trabalho, ficou demonstrada a atividade ansiolítica do *Coriandrum sativum L.* Em camundongos submetidos a modelo comportamental normalmente utilizado para avaliar atividade exploratória e ansiedade (labirinto em cruz elevado).

Autores defendem um modelo em que apenas dois fatores são suficientes para explicar o comportamento na primeira passagem no labirinto, sendo o número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos⁽³⁴⁾. O grupo controle apresentou comportamentos relacionados à resposta defensiva, ou seja, entre o conflito esquia-exploração em relação ao braço aberto ou seja, áreas desprotegidas. As variáveis que envolvem as entradas nos braços abertos podem ser interpretadas como indicativo de que o animal está avaliando o risco. No presente estudo, os resultados para este comportamento foram altamente significativos ($p < 0,05$), oferecendo respaldo probabilístico para o dado. Esta interpretação é discordante do estudo em que o extrato aquoso de *Coriandrum sativum L.* foi administrado a 100 mg/kg, cujos efeitos ansiolíticos foram demonstrados com o aumento do tempo gasto em braços abertos e a porcentagem de entradas de braço aberto do grupo experimental, em comparação com o grupo controle⁽¹¹⁾.

No Labirinto em Cruz Elevado, os comportamentos dos camundongos que envolvem mergulhar a cabeça (movimentos exploratórios de cabeça e ombro abaixo do chão dos braços abertos) e espreitas (esticar-se) preenchem os requisitos de uma avaliação de risco (*risk assessment*)^(24,25). Assim sendo, os animais mais ansiosos se aproximam da saída da plataforma central, exibindo alta frequência de espreitas e de mergulhar a cabeça⁽²⁵⁾. Estudos incluindo essas novas medidas, denominadas de medidas etológicas no labirinto em cruz elevado, mostraram que as medidas de avaliação de risco, *risk assessment*, são geralmente sensíveis à ação de drogas. Por exemplo, os BZDs e ansiolíticos não BZDs, como as azaspironas revelaram perfis ansiolíticos, ambas as classes de drogas se mostraram efetivas em reduzir a avaliação de risco⁽³⁵⁻³⁷⁾. Neste estudo, o *Coriandrum sativum L.* apresentou efeito ansiolítico semelhante, ao reduzir a frequência de espreita e de mergulhar a cabeça no grupo experimental *versus* a alta frequência no grupo controle.

As entradas no braço fechado são consideradas como medida de atividade locomotora no labirinto em cruz elevado⁽³⁶⁻³⁸⁾. Os animais tratados com *Coriandrum sativum L.* tiveram uma frequência mediana de entradas no braço fechado superior ao grupo controle, o que, a princípio, indica ansiedade. Todavia, estudos incluindo medidas etológicas no labirinto em cruz elevado mostraram que as medidas de avaliação de risco, *risk assessment*, são geralmente mais sensíveis à

ação de drogas do que a esquiva do braço aberto⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Os BZDs reduziram seletivamente, em doses que não comprometeram a locomoção, a esquiva aos braços abertos. Esses parâmetros parecem refletir diferentes dimensões do comportamento defensivo do animal, apresentando sensibilidade farmacológica distinta dos não BZDs, ou seja, o medicamento mesmo sendo considerado ansiolítico não reduz todos os comportamentos ditos ansiogênicos⁽³⁹⁾. Fator relevante neste estudo a planta *Coriandrum sativum* L., que pode ser observado na frequência de entrada dos camundongos nos braços fechados e no comportamento de esticar-se.

A atividade ansiolítica do *Coriandrum sativum* L. Administrada por gavagem e em dose única é comprovada no presente estudo em modelo animal, porém outros estudos fazem-se necessários para fomentar o *Coriandrum sativum* L. como uma planta com ação ansiolítica em humanos. Pesquisas que visem investigar a dose letal, a dose hipnótica, a sensibilidade farmacológica do fitoterápico, bem como que estude a posologia considerando doses múltiplas. Sugere-se investigações desta planta medicinal com o objetivo ambicioso de reconhecê-la como um fitoterápico ansiolítico ou determinar a melhor forma de consumo terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamentos de Assistências Farmacêuticas e Insumos Estratégicos – Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: MS; 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 07 mai. 2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância Sanitária – Resolução nº 216, de 15 de setembro de 2004. Brasília: MS; 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0216_15_09_2004.html. Acesso em: 07 mai. 2023.
3. Ford C, Kay R, Barjolin JC. Guidance on Prescribing Benzodiazepines to Drugs users in Primary Care. Substance Misuse Management in General Practice: edição 1; 2011. Disponível em: <http://www.smmgp.org.uk> . Acesso em: 12 abr. 2017.
4. Geguillos TU, Risco LN, Garay JLS, González MA, Vogel MM. Tendencia del uso de benzodiazepinas en una muestra de consultantes en atención primaria. Rev. méd. Chile 2003;131(5): 535-40. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000500009&lng=es. Acesso em: 07 mai. 2023.
5. Andrade M de F, Andrade RCG de, Santos V dos. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das

- informações contidas em receitas e notificações. Rev Bras Cienc Farm. 2004Oct;40(4):471–9. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000400004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/Zr5CqdpnPNmMCvcvw5Hq4fq/?lang=pt>. Acesso em: 07 mai. 2023.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Resolução – RDCnº 10, de 9 de março de 2010. Brasília: MS; 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html. Acesso em: 07 mai. 2023.
 7. Brasil. Organização Mundial de Saúde. Declaração de Alma Ata sobre Cuidados Primários. Brasília: OMS; 1979. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_alma_ata.pdf. Acesso em: 07 mai. 2023.
 8. Pedrosa FS, Negreiros MZ, Nogueira ICC. Aspectos gerais da cultura do coentro. Informe Agropecuário. 1984;10(120):75-8. Disponível em: [https://biblioteca.epagri.sc.gov.br/consulta/busca?b=ad&id=36898&biblioteca=vazio&busca=\(autoria:%22PEDROSA,%20J.%20F.%22\)&qFacets=\(autoria:%22PEDROSA,%20J.%20F.%22\)&sort=&paginacao=t&paginaAtual=1](https://biblioteca.epagri.sc.gov.br/consulta/busca?b=ad&id=36898&biblioteca=vazio&busca=(autoria:%22PEDROSA,%20J.%20F.%22)&qFacets=(autoria:%22PEDROSA,%20J.%20F.%22)&sort=&paginacao=t&paginaAtual=1). Acesso em: 07 mai. 2023.
 9. Filgueira FAR. Novo manual de olericultura agrotecnologia moderna na produção e comercialização de hortaliças. 1. Ed. rev. ampl ed. Viçosa: UFV; 2000. 402p.
 10. Zargari, A. *Coriandrum sativum* L. Herbal medicine, Berkeley: Althea Press 1991;1:586–90p.
 11. Emamghoreishi M, Khasaki M, Aazam MF. *Coriandrum sativum*: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze. J Ethnopharmacol. 2005 Jan 15;96(3):365-70. doi: 10.1016/j.jep.2004.06.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874104003083>. Acesso em: 07 mai. 2023.
 12. Mahendra P, Bisht S. Anti-anxiety activity of *Coriandrum sativum* assessed using different experimental anxiety models. Indian J Pharmacol. 2011 Sep;43(5):574-7. doi: 10.4103/0253-7613.84975. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195130/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
 13. Latha K, Rammohan B, Sunanda BP, Maheswari MS, Mohan SK. Evaluation of anxiolytic activity of aqueous extract of *Coriandrum sativum* Linn. in mice: A preliminary experimental study. Pharmacognosy Res. 2015 Jun;7(Suppl 1):S47-51. doi: 10.4103/0974-8490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109787/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
 14. Zenki KC, Souza LS, Góis AM, Lima BDS, Araújo AAS, Vieira JS, Camargo EA, Kalinine E, Oliveira DL, Walker CIB. *Coriandrum sativum* Extract Prevents Alarm Substance-Induced Fear- and Anxiety-Like Responses in Adult Zebrafish. Zebrafish. 2020 Apr;17(2):120-130. Doi: 10.1089/zeb.2019.1805. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176572/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
 15. Carneiro FM, Silva MJP, Borges LL, Albernaz LC, Costa JDP. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. Rev Sapiência: soc., sab. e práticas educ. 2010;3(2):44-75. Disponível em: <https://www.revista.ueg.br/index.php/sapiencia/article/view/2954>. Acesso em: 07 mai. 2023.

16. Vieira SCH, Sólton S, Vieira M do C, Zárata NAH. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. *Rev bras farmacogn.* 2010;20(1):28–34. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-95X2010000100007>. Acesso em: 07 mai. 2023.
17. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev bras farmacogn.* 2008;18(2):314–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200028>. Acesso em: 07 mai. 2023.
18. Brasil. Presidência da República. Casa Civil: Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006. Brasília: CC; 2006. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.html. Acesso em: 07 mai. 2023.
19. Carlini EA. Plants and the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(3):501-12. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305703001126?via%3Dihub>. Acesso em: 07 mai. 2023.
20. Carlini EA, Rodrigues E, Mendes FR, Tabach R, Gianfratti B. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev bras farmacogn.* 2006;16:690–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016>. Acesso em: 07 mai. 2023.
21. Graeff FG. Psicobiologia da ansiedade. *J. Bras. Psiq.* 1983;3(6):345-50. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-18338>. Acesso em: 07 mai. 2023.
22. Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz J Med Biol Res.* 1994;27(4):811-29. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7916235/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
23. Lang PJ, Davis M, Ohman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord.* 2000;61(3):137-59. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032700003438?via%3Dihub>. Acesso em: 07 mai. 2023.
24. Blanchard DC, Griebel G, Blanchard RJ. Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001 May;25(3):205-18. doi: 10.1016/s0149-7634(01)00009-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763401000094>. Acesso em: 07 mai. 2023.
25. Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;52(2):297-303. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/009130579500138M?via%3Dihub>. Acesso em: 07 mai. 2023.
26. Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *J Comp Physiol Psychol.* 1955;48(4):254-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/h0043788>. Acesso em: 07 mai. 2023.
27. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: maheclosed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 1985;14(3):149-

67. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165027085900317?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
28. Lister RG. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol Ther.* 1990;46(3):321-40. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016372589090021S?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
29. Anseloni VZ, Brandão ML. Ethopharmacological analysis of behaviour of rats using variations of the elevated plus-maze. *Behav Pharmacol.* 1997;8(6-7):533-40. Disponível em:
<https://psycnet.apa.org/record/1997-42685-009>. Acesso em: 07 mai. 2023.
30. Cruz AP, Frei F, Graeff FG. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;49(1):171-6. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305794904723?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
31. Rodgers RJ, Cole, JC, Cooper CA. The elevated plus-maze: Pharmacology methodology and ethology In: S. J. Cooper and C. A. Hendrie (Ed.), *Ethology and Psychopharmacology*. New York: John Wiley and Sons; 1994. p. 9-43.
32. Morato S, Castrechini P. Effects of floor surface and environmental illumination on exploratory activity in the elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22(6):707-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2620180/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
33. Barnett SA. *The rat: A study in behavior*. 1st Edition. Chicago: University of Chicago Press; 1975. doi: <https://doi.org/10.4324/9781315134468>. Disponível em:
<https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9781315134468/rat-barnett>. Acesso em: 07 mai. 2023.
34. Wall PM, Messier C. Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze. *Behav Brain Res.* 2000;114(1-2):199-212. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432800002291?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
35. Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav Brain Res.* 2001;125(1-2):141-9. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432801002911?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
36. Ramos A, Berton O, Mormède P, Chaouloff F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. *Behav Brain Res.* 1997;85(1):57-69. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432896001647?via%3Dihub>.
Acesso em: 07 mai. 2023.
37. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(2):180-5. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00177912>. Acesso em: 07 mai. 2023.
38. File SE. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav Brain Res.* 2001;125(1-2):151-7. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432801002923?via%3Dihub>.

Acesso em: 07 mai. 2023.

39. Lacerda, GFML. Ansiedade em modelos animais: efeito de drogas nas dimensões extraídas da análise fatorial [dissertação]. Paraná: Instituto de Farmacologia – Universidade Federal do Paraná; 2006. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/3780>. Acesso em: 07 mai. 2023.