

EFEITO DE *PASSIFLORA INCARNATA LINNEAUS* NOS PREJUÍZOS DE MEMÓRIA CAUSADOS PELO ESTRESSE

Stefany de Menezes Stoianov Varago (IC), Miriam Oliveira Ribeiro (Orientador).

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

A resposta ao estresse mantém a homeostase em condições de ameaça real ou percebida pelos indivíduos. Fatores estressantes ativam respostas do organismo de maneira a manter a homeostase, tais como a ativação do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal, cujo produto é o aumento na liberação de cortisol. A exposição prolongada ao estresse resulta na elevação crônica do cortisol levando a uma série de anormalidades, entre elas prejuízos nos processos de aquisição e consolidação de memória. A *Passiflora incarnata Linneaus* tem sido utilizada como um fitoterápico adjuvante no tratamento de possíveis prejuízos por apresentar efeito ansiolítico associado ao aumento dos níveis do GABA no cérebro. Para o estudo, foram separados 3 grupos, sendo eles: grupos CRT, grupo DEXA, tratados com corticóide (0,5 mg/kg) como uma simulação dos altos níveis do cortisol e grupo PASS, tratados com *P. incarnata L.* (300 mg/kg), após 30 dias de tratamento foi realizado o teste de sociabilidade e preferência por novidade social no aparato de três câmaras. Foi evidenciado que no teste de sociabilidade não houve diferença significativa entre grupos CTR e DEXA, o contrário do teste de preferência social, que mostrou prejuízos de memória nos animais DEXA, mostrando que a simulação ao estresse por dexametasona é eficaz como um modelo para prejuízos de memória. Ademais, a *P. incarnata L.* parece prejudicar a sociabilidade, mas não a memória de animais, pois no teste de preferência foi visto que foi benéfica.

Palavras-chave: Cortisol. Memória. Passiflora.

ABSTRACT

The stress answer maintains homeostasis under conditions of real or well noticed by individuals. Stress factors activate the organism's responses in order to maintain homeostasis, such as the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, whose product is the increase in cortisol release. Prolonged exposure to stress results in the chronic elevation of cortisol leading to a series of abnormalities, including damages in the processes of memory acquisition and consolidation. *Passiflora incarnata Linneaus* has been used as an adjuvant phytotherapeutic in the treatment of possible damage due to its anxiolytic effect associated with increased levels of GABA in the brain. For research, three groups were separated, namely: CRT groups, DEXA group, treated with corticoid (0.5 mg/kg) as a

simulation of high cortisol levels and PASS group, treated with *P. incarnata* L. (300 mg/kg), after 30 days of treatment, the test of sociability and preference for social novelty was performed in the three-chamber apparatus. It was evidenced that in the sociability test there was no significant difference between CTR and DEXA groups, on the other hand the social preference test, which showed memory damages in DEXA animals, showing that dexamethasone stress simulation is effective as a model for damages in memory. Furthermore, *Passiflora incarnata* Linneaus seems to harm sociability, but not the memory of animals, as in the preference test it was seen to be beneficial.

Keywords: Cortisol. Memory. Passiflora.

1. INTRODUÇÃO

O estresse é uma resposta do organismo a estímulos considerados estressores (SANTOS; SANTOS, 2005), como ansiedade e infecções, que provocam a instabilidade da homeostase (VALLE, 2011) e que ativam mecanismos compensatórios (GOLDSTEIN, 1995). Parte da resposta compensatória ao estresse é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) que se inicia com a liberação de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo que estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adeno-hipófise que, por sua vez, cai na corrente sanguínea estimulando a síntese e liberação dos hormônios glicocorticóides (HERMAN et al., 2012). A liberação dos glicocorticóides é considerada uma resposta ao enfrentamento ao estresse, cujo principal representante é o cortisol.

No entanto, quando o estresse se torna crônico, a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal leva à liberação de cortisol em grandes quantidades por períodos prolongados levando a diversas anormalidades, tais como prejuízos nos processos de aquisição de memória (SILVA, 2015).

A fitoterapia é uma ferramenta capaz de auxiliar no tratamento do estresse e de seus prejuízos. Essa terapêutica ganhou espaço na medicina e cada vez mais pessoas utilizam plantas medicinais para o tratamento de doenças, pois essas podem promover benefícios e bem-estar com baixos riscos à saúde (ENDIN; DUNFORD, 2001). É comprovada a eficácia da planta medicinal *Passiflora incarnata* Linneaus (*P. incarnata* L), como ansiolítico, a planta proporciona efeito calmante decorrente do aumento da liberação de ácido-gama-aminobutírico (GABA), que causa a diminuição da excitação neuronal, proporcionando relaxamento e efeito sedativo (CHAVES, 2018). É possível que a *Passiflora incarnata* L. pelo seu potencial fitoterápico terapêutico possa trazer benefícios à memória de indivíduos, por atuar nas vias de sinalização do Sistema Nervoso Central envolvidas no estresse (CHAVES, 2018).

1.1 Problema de pesquisa

Este projeto pretendeu responder à seguinte pergunta: Os prejuízos na memória resultantes da elevação crônica dos níveis sistêmicos de cortisol podem ser corrigidos ou melhorados pelo uso da *Passiflora incarnata* L.?

1.2 Justificativa

Atualmente, parte significativa da população enfrenta problemas relacionados ao estresse, decorrente da ativação do eixo HPA por agentes estressores, com isso, prejuízos à memória podem ser desenvolvidos por essas pessoas. O presente estudo é relevante pois pode trazer evidências de efeito direto da *Passiflora incarnata* L. em reverter total ou

parcialmente as alterações de memória provocadas pelo estresse. Os dados obtidos neste projeto podem fornecer maior suporte científico para tratamentos alternativos como a fitoterapia.

1.3 Objetivo

Avaliar o efeito da *Passiflora incarnata* L. na memória declarativa de camundongos tratados com corticóides.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estresse

O estresse é uma preparação do organismo para lidar com fatores considerados estressores (SANTOS; SANTOS, 2005). O estresse pode ser tanto físico quanto mental, podendo ser causado por agentes externos e internos. Os agentes externos estão atrelados a situações ameaçadoras geradas pelo ambiente, enquanto os agentes internos podem ser fatores ligados a patologias, tais como infecções e ansiedade (VALLE, 2011). Quando uma ameaça interrompe a homeostase, o organismo detecta essa mudança e dispara mecanismos compensatórios que levam ao estado de estresse (GOLDSTEIN, 1995). A ansiedade e o medo, que geram o estresse, são resultado das reações de defesa, que ocorrem em resposta aos perigos encontrados no meio em que se vive. Quando nos deparamos com uma ameaça à nossa integridade física, ou até mesmo à sobrevivência, experimentamos uma série de respostas comportamentais que caracterizam a reação de medo (MARGIS et al., 2003).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) desempenha um papel importante na resposta ao estresse (CHECKKEY, 1996). Quando há ativação do eixo HPA, um conjunto de neurônios do hipotálamo são excitados com consequente liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que, por sua vez, vai estimular a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adeno-hipófise. O ACTH atua no córtex da glândula adrenal estimulando a síntese e liberação na corrente sanguínea dos hormônios glicocorticóides, cujo principal representante é o cortisol (HERMAN et al., 2012). Os corticóides, conhecidos também como corticosteróides, são hormônios secretados pelo córtex adrenal, esses hormônios são sintetizados a partir do colesterol esteroide e apresentam fórmulas químicas semelhantes. Os principais tipos desses hormônios são os glicocorticóides, que exercem importantes efeitos que aumentam a concentração sanguínea de glicose (GUYTON; HALL, 2011).

Em animais, o glicocorticoide liberado é chamado de corticosterona (CORT) (LATT et al., 2018). Consequente à liberação de cortisol, há o aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea pela quebra e produção do glicogênio no fígado, chamado glicogenólise e neoglicogênese, causando a diminuição de sensibilidade à insulina. Dessa forma, a liberação do cortisol em resposta ao estresse leva à hiperglicemia além da redução da sensibilidade à insulina (WILMORE; COSTILL, 2001; ROJAS VEGA et al., 2006; PENTEADO; OLIVEIRA, 2009). Contudo, o cortisol também apresenta papel anti-inflamatório significativo, pois estabiliza a membrana de lisossomos impedindo inflamações (SILVA, 2005).

Quando o estresse se torna crônico, o cortisol continua sendo liberado em altos níveis, resultando em alterações no sistema imunológico e alterações no funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC), como desenvolvimento de problemas de memória e alterações na cognição (HENRIQUES; SANTOS, 2004; ZUARDI, 2010; SILVA, 2015). O estresse gera também alterações em algumas regiões do cérebro, tais como o hipocampo (SILVA, 2015). Situado no córtex temporal, o hipocampo, um importante componente do sistema límbico, é responsável pelo processamento da memória (KRUSZIELSKI, 2019). O aumento dos níveis de cortisol causa a diminuição do volume do hipocampo, ou seja, altos níveis do cortisol podem provocar prejuízos na memória do indivíduo (LUPIEN et al. 1998).

2.2 Memória

A memória é a capacidade de armazenamento de informações, responsável pela nossa identidade pessoal e está relacionada a funções corticais importantes, tais como a função executiva e o aprendizado (MOURÃO; FARIA, 2015). De acordo com seu tempo de duração, a memória pode ser classificada como memória de curto prazo (MCP), que dura de minutos a horas, e memória de longo prazo (MLP), que armazena as informações e conhecimentos durante períodos maiores. Já segundo seu conteúdo, há três tipos de memória: procedimental, semântica e episódica (MOTA, 2000; PINTO, 2001).

O tipo procedimental, também chamado de memória implícita, trata-se dos hábitos, habilidades e regras, funções que memorizamos sem sentir e utilizamos sem tomar conhecimento, por exemplo, tocar instrumentos e andar de bicicleta (SILVA, 2009). O tipo de memória semântica está relacionado a conhecimentos não relacionados a tempo e espaço específico, trata-se de uma memória que não guarda momentos, mas sim fatos (MOURÃO; FARIA, 2015). Já o tipo de memória episódica está relacionado a capacidades perceptivas e motoras que durante o tempo e com a prática se transformaram em rotinas e hábitos (SILVA, 2016).

Tanto a memória semântica como a episódica estão ligadas a memória declarativa, também conhecida como explícita, que é uma forma consciente referente a fatos e eventos, a informações e conhecimentos específicos, como emoções, lugares e acontecimentos que podem ser vivenciados e adquiridos, ou seja, memórias relacionadas a experiências de vida em um tempo cronológico (SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1998).

A memória de trabalho (MT) é um sistema de manutenção temporária de informação durante a execução de tarefas cognitivas, como por exemplo, a resolução de problemas, compreensão, aprendizagem em geral, e não só relativo à memorização (MOTA, 2000). Os tipos de memórias executivas e visuoespacial são componentes ligados a memória de trabalho, o componente visuoespacial tem uma limitada capacidade de armazenamento, armazena informações visuais, espaciais e provavelmente cinestésicas, que são relacionadas a percepção do movimento, já o componente executivo faz a interação entre a informação que está sendo processada e a que está na memória de longo prazo (BADDELEY, 2000).

O hipocampo é uma das regiões do cérebro em que ocorre a formação de novos neurônios e tem grande relevância para os processos de formação de memória e aprendizado. A consolidação de memórias está estritamente relacionada ao hipocampo, local de ocorrência do potencial de longa duração, considerado a base da consolidação das memórias (IZQUIERDO; MEDINA, 1997). Essa função é modulada por alguns fatores secretados pelos neurônios, tais como as neurotrofinas (NTs) (STANGL; THURET, 2009).

2.3 Cognição e estresse

A cognição determina a capacidade de se adquirir um conhecimento. Está relacionada à percepção, atenção, linguagem e memória (PARANÁ, 2020). Em situação de estresse crônico ocorrem prejuízos cognitivos, como falta de concentração, lapsos de memória e dificuldade de tomar decisões. Dependendo da intensidade e da duração do estresse, desenvolve-se também mudanças de comportamento, alterações de personalidade e esquizofrenia (HENRIQUES; SANTOS, 2004).

O estímulo estressante ativa o tálamo que sinaliza para a amígdala que, por sua vez, ativa o hipotálamo levando à ativação do eixo HPA com consequente aumento da liberação do cortisol pelo córtex da supra-renal. O cortisol é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e interage com estruturas relacionadas à memória e à cognição, tais como o hipocampo e o córtex pré-frontal (LEDOUX, 1996; MCEWEN; MORRISON, 2013). No hipocampo altos níveis de cortisol promovem a internalização e redução na expressão dos receptores glutamatérgicos, prejudicando a capacidade de armazenamento de memória (LUPIEN et al., 2009).

2.5 Fitoterapia

A fitoterapia é o estudo dos conjuntos de métodos e aplicações por meio do uso de plantas medicinais com a finalidade de trazer benefícios para o indivíduo. Atualmente, plantas medicinais são comumente usadas por possuírem princípios ativos capazes de trazer ação terapêutica e atuarem no organismo ajudando na cura de doenças (BRAGA, 2011). A fitoterapia pode ser definida como o estado e a aplicação dos efeitos terapêuticos de drogas vegetais e derivados dentro de um contexto holístico, ou seja, pode ser definida como procedimentos naturais com plantas medicinais que promovem benefícios e bem-estar (ELDIN; DUNFORD, 2001).

A planta *P. incarnata L.*, de nome popular Maracujá ou Flor-da-paixão, Família Passifloraceae, é indicada como um ansiolítico e sedativo leve (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2016), ou seja, é um medicamento natural, não necessitando de prescrição médica por apresentar baixos riscos. Por ter grande importância terapêutica e atividade ansiolítica, sendo um calmante e relaxante natural, a *P. incarnata L.* é comumente usada para o tratamento de estresse pela sua composição rica em compostos ativos, como flavonoides (PEREIRA, 2014). Além de agir como antioxidante natural graças ao seu potencial bioativo no combate ao estresse (MIRANDA, 2015).

Devido ao aumento dos níveis de ácido-gama-aminobutírico, mais conhecido como GABA, no cérebro, a *P. incarnata L.* é considerada um calmante, já que o GABA é um neurotransmissor que reduz a atividade cerebral, pois causa a abertura de um canal, auxiliando a entrada de íons cloreto nas células neuronais, ocasionando a hiperpolarização neuronal, dificultando a despolarização e diminuindo a condução neuronal, que por consequência, ajuda no relaxamento e efeito sedativo em caso de estresse (CHAVES, 2018).

Considerando que o estresse pode impactar negativamente os processos de memória dos indivíduos, formulamos a hipótese de que o uso do extrato da *P. incarnata L.* pode reverter ou melhorar os prejuízos na memória induzidos pelo estresse.

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Aspectos éticos:

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), (Processo CEUA/UPM 014-10-2021).

3.2 Modelos experimentais:

Para a realização do estudo foram utilizados camundongos selvagens da linhagem C57Bl/6 fornecidos pelo Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) que foram mantidos no biotério central da Universidade Presbiteriana Mackenzie - Campus Higienópolis, sendo realizados os experimentos. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, contendo cinco animais em cada, com ciclo artificial claro/escuro de 12 horas diárias, a uma temperatura ambiente constante de 24°C e com livre acesso à água e comida durante todo o período de realização do estudo. Os camundongos foram separados aleatoriamente em quatro grupos, sendo o primeiro, grupo controle (n= 5) (CTR), o segundo grupo, submetidos a administração de dexametasona (DEXA) (n=5), o terceiro grupo, submetidos a aplicação de *P. incarnata* L. (n=5) (PAS) e o quarto grupo, submetidos a aplicação de dexametasona e de *P. incarnata* L. (DEXPAS) (n=5).

3.3 Indução ao estresse e tratamentos com *P. incarnata* L.

- Tratamento com Dexametasona:

O modelo estudado foi o tratamento com dexametasona de modo a simular os altos níveis de cortisol observados em situação de estresse crônico (GOMEZ; LEON; ZENTENO, 2014). A dex (0,5 mg/kg) foi administrada na água de beber dos camundongos por um período de 7 semanas, sendo feitos os testes ao completar 30 dias de tratamento.

- Tratamento com *P. incarnata* L.:

A *Passiflora incarnata* L. foi diluída na água de beber dos camundongos (300mg/kg). Os animais foram tratados por 7 semanas, realizado testes com 30 dias de tratamento.

3.4 Avaliações comportamentais

Antes da realização dos testes, os animais foram deixados na sala em que os testes de comportamento foram realizados pelo período de uma hora para habituação no ambiente de realização dos testes. Todos os testes foram realizados em uma sala com luz controlada e com um intervalo de pelo menos 48h entre os testes.

O aparato utilizado foi limpo com álcool 5%, sendo essa assepsia refeita a cada término de sessão para a alocação do animal seguinte no aparato de teste para se evitar a interferência de pistas olfativas. Foi realizado o Teste de Sociabilidade e Preferência por Novidade Social no aparato de três câmaras (*three-chamber social approach task*) para a avaliação da sociabilidade e da memória social (MT).

Teste de sociabilidade e preferência por novidade social no aparato de três câmaras:

Este teste permitiu a avaliação da sociabilidade e da memória de reconhecimento social de curto prazo. Ele foi realizado em um aparato retangular de acrílico (63x42x23cm) dividido em três compartimentos (21x42x23cm) interligados por portas (10,2x5,4cm) que permitiu a passagem do animal de um compartimento ao outro.

Anteriormente ao início do teste, o animal ficou no compartimento central do aparato, com as portas fechadas, durante 10 minutos, nos outros dois compartimentos havia duas gaiolas de acrílico que permitiu que os animais estabelecessem contato visual, olfativo, auditivo e tátil. Após este período, as portas foram retiradas e o animal pôde andar livremente entre os três compartimentos. Na segunda etapa todas as portas foram abertas permitindo o livre acesso a todos os compartimentos e as gaiolas dos compartimentos laterais permaneceram vazias.

Na terceira etapa todas as portas foram abertas permitindo o livre acesso a todos os compartimentos e um animal desconhecido/não-familiar foi colocado na gaiola do compartimento lateral direito (teste de sociabilidade). Na quarta etapa um segundo animal desconhecido/não-familiar foi colocado na gaiola vazia (teste de preferência por novidade social).

Para o início de cada fase, as portas foram fechadas e o camundongo avaliado foi colocado no compartimento central. Os parâmetros avaliados nas 3 fases foram: número de entradas e tempo de permanência em cada compartimento; frequência e tempo de contato em cada gaiola.

3.5 Eutanásia:

Após a realização do teste comportamental os camundongos foram encaminhados para a eutanásia com uma injeção intraperitoneal de solução de Xilazina (15mg/kg) e Cetamina (70mg/kg).

3.6 Análise Estatística:

Os quatro grupos foram comparados em relação às variáveis pela ANOVA de 2 vias, com teste post-hoc de Tukey. Se as variáveis não tiverem distribuição normal, usaremos o teste estatístico não paramétrico de Kruskall-Wallis, com teste post-hoc de Dunn. O nível de significância dos testes será de 5%.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

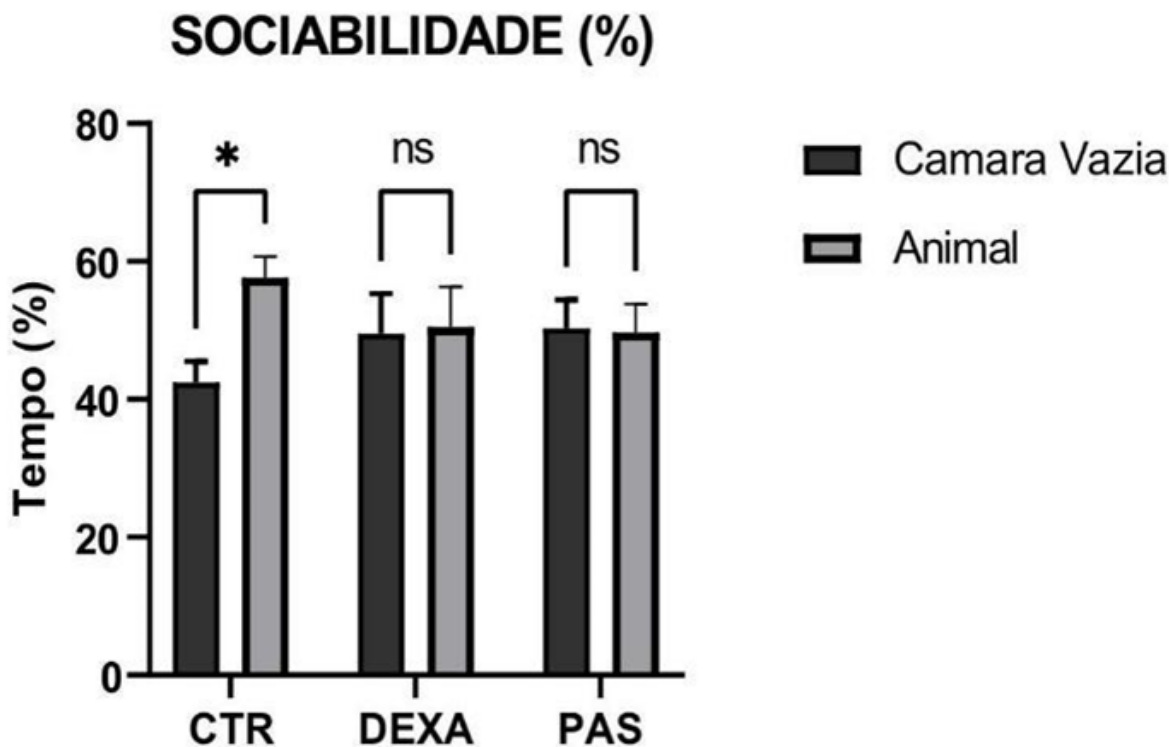
4.1 Tratamento com dexametasona prejudica a sociabilidade dos animais

Quando avaliamos a capacidade de sociabilidade dos animais, observamos que o grupo DEXA não demonstrou preferência pela gaiola que continha um animal, interagindo tempo semelhante com a gaiola vazia e com a gaiola contendo um co-específico. Esse dado mostra que o tratamento com cortisol levou a prejuízos à sociabilidade dos animais, ao contrário do que se observou nos animais do grupo CTR (FIGURA 1).

Observamos que o grupo PAS, assim como o DEXA interagiu tempos semelhantes com gaiola vazia e contendo um animal, evidenciando no teste de sociabilidade que a *P. incarnata L.* prejudicou a sociabilidade em animais, pois não houve diferença significativa.

O modelo evidenciou que a simulação do estresse a longo prazo pela dexametasona causou problemas de memória nos animais tratados (GOMEZ; LEON; ZENTENO, 2014). Os animais do grupo CTR passaram mais tempo na câmara com um animal, resultado contrário ao grupo DEX, que passaram tempos iguais nas duas câmaras.

FIGURA 1 - Teste de Sociabilidade



Porcentagem de tempo em câmaras vazias e com animal entre grupos CTR, DEXA E PAS.

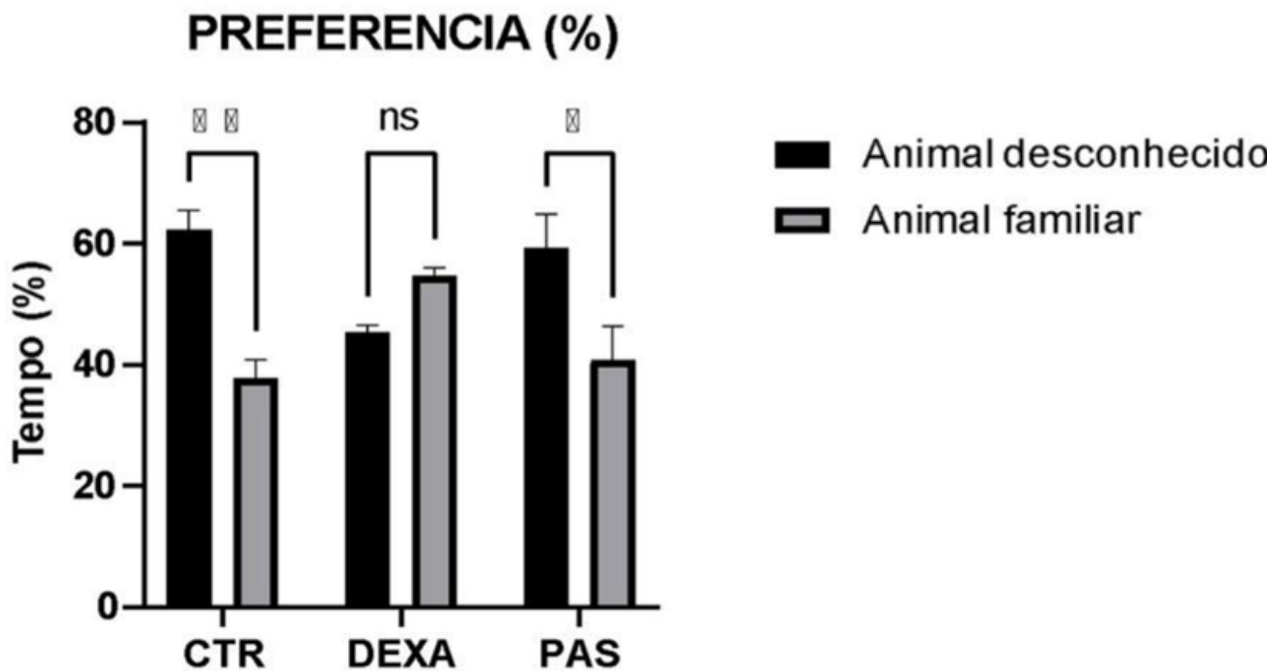
Fonte: Autoria própria

4.2 Tratamento com dexametasona prejudica a preferência social dos animais

Ao compararmos os grupos no Teste de Preferência Social, o grupo CTR passou tempos maiores com um animal desconhecido do que com o animal familiar, já os animais do grupo DEXA passaram maiores tempos com o animal familiarizado, evidenciando problemas de memória no grupo, como mostra a FIGURA 2.

Considerando que o hipocampo é uma das regiões do cérebro com relevância para os processos de formação de memória e aprendizado (IZQUIERDO; MEDINA, 1997), os resultados obtidos com nossas avaliações comportamentais evidenciaram que houve modificações hipocampais nos animais do grupo DEXA. No teste de Preferência Social, os animais ficaram maiores tempos com um animal desconhecido do que familiar.

FIGURA 2 - Teste de Preferência Social.



Porcentagem de tempo em câmaras com animal desconhecido e familiar entre grupos CTR, DEXA e PAS.

Fonte: Autoria própria.

4.3 *P. incarnata* L. e redução da atividade cerebral no teste de preferência social

Segundo a literatura, a *P. incarnata* L. possui efeito ansiolítico e relaxante, sendo considerada um calmante devido ao GABA no cérebro (CHAVES, 2018). Considerando os resultados obtidos, é considerável que o resultado do grupo PAS no teste de Preferência Social está relacionado à redução da atividade cerebral causada pela utilização da *P. incarnata* L., evidenciando que o uso da *P. incarnata* L. foi benéfica aos animais tratados no teste de preferência social. Os dados obtidos também mostram que o uso de *P. incarnata* L. não leva a prejuízos de memória.

O grupo DEXPAS não pôde ser avaliado devido a problemas enfrentados no decorrer dos tratamentos, como sinais de letargia e perda de peso, sendo retirados do protocolo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados obtidos durante as avaliações comportamentais, foi comprovado que decorrente ao estresse crônico, há risco de indivíduos desenvolverem problemas de memória. O uso de *P. incarnata* L. parece prejudicar a sociabilidade, mas não a memória de animais, como foi evidenciado segundo análise dos testes comportamentais.

6. REFERÊNCIAS

AUTRY A. E.; MONTEGGIA L. M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. **Pharmacol Rev**, [S. I], v. 64, n. 2, p. 238-258, 2012.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. **Trends in Cognitive Sciences**, Bristol UK, v. 4, n. 11, nov. 2000.

BRAGA, C. D. M. **Histórico da Utilização de Plantas Medicinais**. 2011. 24 p. Tese (Licenciatura) Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás. São Paulo, 2011.

CHAVES, I. F. G. M. et al. Maracujá (*Passiflora Incarnata*): Tratamento Alternativo Do Transtorno Da Ansiedade). **Mostra Científica da Farmácia**, [S.I.], v.4, n.2, aug. 2018.

CHECKEY, S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. **British Medical Bulletin**, London UK, v. 52, n. 3, p. 597-617, 1996.

CRUZ, A. P. M., Frei, F., Graeff, F. G. (1994). Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 49, 171-176, 1994.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. **Fitoterapia**, India, v. 72, n. 6, p. 698-702, 2001

ELDIN, S.; DUNFORD, Andrew. **Fitoterapia: na atenção primária à saúde**. Ed. 1, São Paulo: Editora Manole Ltda, 2001, 1 p.

EILAM, D. Open- field behavior withstands drastic changes in arena size. **Behavioral Brain Research**, Israel, v. 142, p. 53-62, 2003.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. Ed. 1, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2016, 71-72 p.

GOLDSTEIN, D. S. Stress, catecholamines, and cardiovascular disease. **Oxford University Press**, New York NY, p. xxii, 539, 1995.

GOMEZ, A. B. S.; LEON, H. R. E.; ZENTENO, G. R. Short- and Long-Term Treatments with Dexamethasone have Different Effects on Spatial Learning and Memory. **Clin Exp Pharmacol**, México, v. 4, 2014.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Ed. 12, Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011, 969 p.

HANDLEY, S.L.; MITHANI, S. Effects of α -adrenoreceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn-Schmeideberg's Archives of Pharmacology**, v. 327, p. 1–5, 1984.

HENRIQUES, J. P.; SANTOS, Paulo Sérgio. Conflito e ambigüidade do trabalho. **Gestão de conflitos e gestão de stress**, 2004.

HERMAN, J. P.; MCKLVEEN, J. M.; SOLOMON M.B; CARVALHO-NETTO, E.; MYERS, B. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, USA, v. 45, n. 4, p. 292–298, abr. 2012.

IZQUIERDO I.; MEDINA J. H. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiol Learn Mem**, [S. I], p. 285-316, 1997.

KUC, K.A; GREGERSEN, B.M.; GANNON, K.S.; DODART, J. C. Holeboard discrimination learning in mice. **Genes, Brain and Behavior**, USA, v. 5, p. 355–363, 2006.

KRUSZIELSKI, L. **Fundamentos da neurofisiologia: uma introdução para educadores**. 1. ed. Curitiba: Editora Intersaberes, 2019, 101 p.

LATT, H. M. et al. Oxytocin Inhibits Corticosterone-induced Apoptosis in Primary Hippocampal Neurons. **Neuroscience**, Japan, p. 383-389, 2018.

LEDOUX, J. E. The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life. New York: **Simon and Schuster Paperbacks**, 1996.

LUPIEN, S. J. et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. **Nature Neuroscience**, [S.I], v.1, n.1, p. 69–73, may. 1998.

LUPIEN, S. J. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Macmillan Publishers Limited**, [S. I], v. 10, p. 434-445, jun. 2009.

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F.; SILVEIRA, R. O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **R. Psiquiatr**. Porto Alegre, v. 25, n.1, p. 65-74, abr. 2003.

MCEWEN, B. S; MORRISON, J. H. The brain on stress:vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. **Neuron**, [S. I], v. 79, n. 1, p. 16-29, jul. 2013.

- MIRANDA, C. E. P. **Compostos Bioativos do Maracujá Cobra**. 2015. 51 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro. Uberaba, 2015.
- MOTA, M. Uma Introdução Ao Estudo Cognitivo Da Memória A Curto Prazo: Da Teoria Dos Múltiplos Armazenadores a Memória De Trabalho. **Rev. Estudos de Psicologia**, PUC-Campinas, v. 17, n. 3, p. 15-21, set/dez 2000.
- MOURÃO, C. A. J.; FARIA, N. C. Memória. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v. 28, n. 4, p. 780-788, dec., 2015.
- PARANÁ, C. M.O. B. **Cognição, atenção e funções executivas**. Ed. 1, Curitiba: Contentus, 2020, 55 p.
- PENTEADO, M. S.; OLIVEIRA, T. C. de. Associação estresse-diabetes mellitus tipo II*. **Rev. Bras. Clin. Med.**, [S. I], v. 7, 40-45. 2009.
- PEREIRA, S. M. T. **O uso da *Passiflora incarnata* L.** 2014. 22 p. Monografia (Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2014.
- PINTO, A. C. Memória, cognição e educação: Implicações mútuas. **Edinova**, Faculdade de Psicologia, Universidade do Porto, Campo Alegre, p.17-54, 2001.
- ROYCE, J.T. On the construct validity of open field measures (1977). **Psychol Bull**, v.84, p.1098-1106, 1977.
- ROJAS VEGA, S. et al. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. **Brain Research**, [S. I], v. 1121, n. 1, p. 59–65, aug. 2006.
- SANTOS, J. C.; SANTOS, M. L.C. Descrevendo o estresse. **Principia**, João Pessoa, n.12, abr. 2005.
- SILVA, E. C. Efeito do estresse crônico em áreas do cérebro. **Revista Eletrônica Estácio Recife**, 2015.
- SILVA, J. S. C. **Efeito da Idade na Memória Episódica: Uma Análise através dos paradigmas que onde, quando e que onde qual contexto**. 2016. 142 p. Dissertação (Mestrado em Neurociência Cognitiva e Comportamento) Programa de Pós-graduação da Universidade Federal da Paraíba, 2016.
- SILVA, L. S. **Hormônios da Glândula Adrenal**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
- SILVA, V. D. R. **Mecanismos Neurais da Memória Procedural**. Departamento de Semicondutores, Instrumentos e Fotônica. Faculdade de Engenharia Elétrica e Computação, UNICAMP, 2009
- SQUIRE L. R.; ZOLA-MORGAN, S. Memory: brain systems and behavior. **Trends Neurosci**, Cambridge, v. 11, n. 4, p. 170-175, 1988.
- STANGL, D., THURET, S. Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. **Genes Nutr**, [S. I], v. 4, n.4 p. 271-282, 2009.

VALLE, L.E. **Estresse e distúrbios do sono no desempenho de professores: saúde mental no trabalho**. 2011. 208 p. Tese (Doutorado em Psicologia Social) Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

WILMORE, J. H; COSTILL, D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. Ed. 2, São Paulo: Manole, 2001.

ZUARDI, A. W. **Fisiologia do estresse e sua influência na saúde**. 2010. 13 p. Monografia (Especialização) Curso de Neurociências e Comportamento, São Paulo: USP, 2010.

Contatos: stefanystoianovvarago@hotmail.com e miriam.ribeiro@mackenzie.br