

Efeito da rutina em modelo de depressão crônica induzido por corticosterona em camundongos

Effect of rutin on a model of chronic corticosterone-induced depression in mice

Emanuel de Araújo Pinheiro^{1,3}, Leonardo Sabóia de Sousa^{1,3}, Alyne Alves da Silva^{1,3}, Carolina de Paiva Farias¹, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos^{4,5}, José Eduardo Ribeiro Honório Júnior^{2,3}

1. Discente do curso de graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Docente do curso de graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Laboratório de Neurociência Translacional do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 4. Docente do Programa de Pós-graduação em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 5. Laboratório de Neurofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da (NPDM/UFC) Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Resumo

Introdução: a depressão é uma doença altamente prevalente na população mundial e apesar de não ter sua causa estabelecida, algumas teorias tentam esclarecer sua etiologia. A rutina é um flavonoide pertencente à classe dos flavonóis, que tem propriedades anti-inflamatória e antioxidante. **Objetivo:** avaliar os efeitos antidepressivos da rutina em um modelo crônico induzido por corticosterona em camundongos. **Metodologia:** foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (25-30g) que receberam corticosterona 20mg/kg ou tween 3% por 21 dias. Outros grupos receberam corticosterona por 14 dias e entre 15 ao 21o dia de tratamento, rutina (0,2, 2,0 e 10mg/kg) ou fluoxetina 10mg/kg ou diazepam 1mg/Kg. Uma hora após a última administração, os animais passaram pelos testes de campo aberto, labirinto em cruz elevada e nado forçado. Após os testes, os animais foram sacrificados por decapitação e as áreas cerebrais córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado dissecados. Para análise entre os grupos foi usado o teste "t" de Student e para comparação múltipla dos parâmetros utilizará a Análise de Variância (ANOVA). **Resultados:** a corticosterona foi capaz de induzir a depressão nos animais. No teste de campo aberto, a rutina 0,2, 2,0 e 10mg/kg reduziram a locomoção. A menor dose da rutina apresentou melhor resposta, aumentando o número de entrada e tempo de permanência no braço aberto no teste de labirinto em cruz elevada. Também reduziu significativamente o tempo de imobilização no teste de nado forçado. **Conclusão:** a substância apresentou atividades ansiolítica e antidepressiva.

Palavras-chave: Depressão. Corticosterona. Rutina.

Abstract

Introduction: Depression is a highly prevalent disease in the world population, and, although its cause is not established, several theories try to clarify its etiology. Rutin is a flavonoid belonging to the subclass of flavonoids, which has anti-inflammatory and antioxidant properties. **Objective:** to evaluate the antidepressant effects of rutin in a chronic model induced by corticosterone in mice. **Methods:** Female Swiss mice (25-30g) receiving 20mg / kg corticosterone or 3% tween for 21 days were used. Other groups received corticosterone for 14 days and between 15 and 21 days of treatment, rutin (0.2, 2.0 and 10mg / kg) or fluoxetine 10mg / kg or diazepam 1mg / kg. One hour after the last administration, the animals underwent open field tests, elevated cross labyrinth and forced swimming. After the tests, the animals were sacrificed by decapitation and the cerebral areas, prefrontal cortex, hippocampus and striatum dissected. Student's t-test was used for the analysis between the groups, and Variance Analysis (ANOVA) was used for multiple comparison of the parameters. **Results:** Corticosterone was able to induce depression in animals. In the open field test, routine 0.2, 2.0 and 10mg / kg reduced the locomotion. The lower dose of rutin presented better response, increasing the number of entry and length of stay in the open arm in the high cross maze test. It also significantly reduced stall time in the forced swim test. **Conclusion:** the substance presented anxiolytic and antidepressant activities.

Keywords: Depression. Corticosterone. Rutin

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psicológico que apresenta registros antigos, porém ainda não é completamente conhecida¹, sendo caracterizada como uma perturbação de ordem emocional cujas alterações envolvem as esferas da cognição, fisiologia, comportamentos e a emoção².

O transtorno pode levar a perda ou ganho de peso sem haver relação com dieta, alteração do apetite, insônia ou sonolência, fadiga, inquietação, dificuldade de pensar, concentrar-se, tomar decisões e podendo apresentar pensamento suicida³. Estima-se que em 2020 a depressão será a segunda maior causa de incapacidade no mundo^{4,5}.

De acordo com as últimas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas vivem com depressão, um aumento de mais de 18% entre 2005 e 2015. Nas Américas, cerca de 50 milhões de pessoas viviam com depressão em 2015, ou seja, cerca de 5% da população. A OMS identificou fortes ligações entre a depressão e outras doenças e transtornos não transmissíveis⁶.

Cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial⁶. Corroborando com essa informação um mostrou que 88,1% dos casos de depressão diagnosticados

Correspondência: José Eduardo Ribeiro Honório Júnior. Rua João Adolfo Gurgel, 133, Papicu, Fortaleza, Ceará. E-mail: eduribiologo@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 6 Jun 2017; Revisado em: 28 Out 2017; 7 Nov 2017; 26 Dez 2017; Aceito em: 8 Jan 2018

estavam relacionados com algum evento estressante e que apenas 11,9% pareceram ter etiologia endógena, ou seja, sem evento engatilhador ambiental⁷.

Desse modo, os fatores estressantes causam uma hipersecreção de cortisol (corticosterona em roedores) e durante o episódio depressivo apresentam importante efeito sobre a plasticidade neuronal no hipocampo, sugerindo que níveis elevados de concentração de corticosterona (principal hormônio do estresse em roedores) diminuem a conectividade cerebral⁸. Podendo este desencadear a atrofia em estruturas cerebrais, principalmente hipocampo e córtex pré-frontal.

Com o crescente aumento do transtorno houve intensificação dos estudos para descoberta de receptores envolvidos na doença e de alternativas farmacológicas, para isso, começou a surgir os modelos de depressão animal.

Os modelos animais são recursos indispensáveis na identificação de novos fármacos antidepressivos mais efetivos, bem como no melhor entendimento da fisiopatologia deste transtorno⁹. Em modelos animais não há condição conhecida que corresponda à exata condição inata da depressão em seres humanos, no entanto, tais modelos são um excelente método na identificação de novos antidepressivos, de seu mecanismo de ação e no estudo da neurobiologia da depressão¹⁰.

Os flavonoides apresentam subdivisões que se diferenciam estruturalmente em sua composição química. Uma dessas substâncias é a rutina que é um bioflavonoide pertencente ao sub-grupo dos flavonóis¹¹.

A rutina (Vitamina P) tem sido considerada um antilipoperoxidante, pois pode neutralizar radicais hidroxil e superóxido¹². Ao comparar o efeito do α -tocoferol, do ácido ascórbico e da rutina no processo de peroxidação, a rutina era o mais potente inibidor de radicais livres¹³. Estudos demonstraram o efeito do antidepressivo mediado pelo aumento da disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica¹⁴.

E em virtude dos efeitos adversos dos antidepressivos atuais, verifica-se a necessidade de se buscarem novos agentes farmacológicos, com a finalidade de encontrar alternativas medicinais que apresentem efeitos antidepressivos mais específicos.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos antidepressivos da rotina em modelo crônico induzido por corticosterona em camundongos.

MÉTODOS

Animais

A manipulação dos animais antes, durante e depois dos experimentos foi conduzida de acordo com as regras de manipulação de animais de laboratório, preconizadas pela

Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL), e seguidas às normas do Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA), do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Os experimentos de manipulação com animais foram realizados de acordo com *National Institutes of Health for the Care of Use Laboratory Animals* (NIH, 1996) O projeto foi aprovado pela CEUA UNICHRISTUS com o número de protocolo 040/16.

Para o tratamento, foram utilizados 60 camundongos albinos (*Mus musculus*) da variedade Swiss fêmeas com peso entre 25-30g provenientes do Biotério da UNICHRISTUS e mantidos em ambiente com temperatura controlada ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$), com ciclo claro/escuro de doze horas e recebendo ração padrão (Purina Chow) e água "ad libitum". A utilização de animais fêmea se justifica pelo fato que a ocorrência e recorrência de depressão ser maior em mulheres do que em homens¹⁵.

Drogas

O grupo controle recebeu veículo (água destilada contendo 3% Tween 80). Os animais receberam CORT (Corticosterona, 21 acetato, Sigma-Aldrich, U.S.A) suspensa em solução salina, contendo 3% Tween-80. A CORT foi administrada diariamente na dose de 20mg/kg, por via intraperitoneal (I.P), em volume de 10ml/kg. A rotina foi dissolvida em água destilada com Tween 80 a 3%, para ser administrada nas doses 0,2, 2,0, ou 20mg/kg, respectivamente, via intraperitoneal (I.P). Os animais receberam fluoxetina na concentração de 10mg/kg via I.P diluído em água destilada contendo Tween 80 a 3%. Foi utilizado Diazepam (DZP) em dose 1mg//kg.

Desenho experimental

O protocolo foi proposto para avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da administração repetida da rotina, no modelo animal de depressão induzido por CORT. Os animais foram organizados em seis grupos (com 10 animais para cada grupos/dose) conforme apresentados a seguir (FIGURA 01).

No vigésimo primeiro dia de tratamento, após uma hora da última administração, os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais: campo aberto (TCA), labirinto em cruz elevada (LCE) e nado forçado (TNF). Após a realização desses testes os animais foram sacrificados por decapitação e, logo em seguida, dissecados o córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) e armazenados em freezer -80°C .

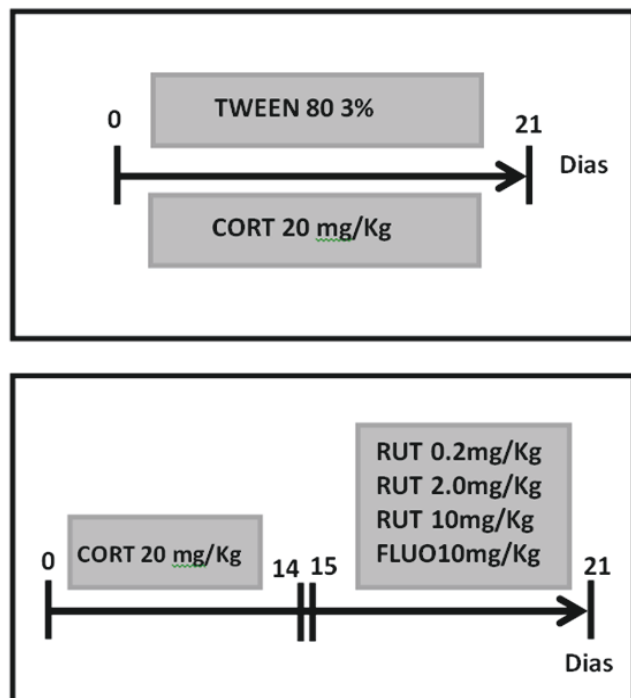
Testes comportamentais

Teste de campo aberto

O teste de campo aberto (TCA) é realizado em uma caixa de acrílico (paredes transparentes e chão preto, 30 x 30 x 15 cm;) dividido em nove quadrantes iguais. Cada mouse foi colocado no centro da Arena, e observados os parâmetros de atividade locomotora espontânea (número de cruzamentos com as

quatro patas entre as divisões do campo aberto), o número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*) e o número de levantamentos (*rearing*) sem apoiar nas paredes do campo aberto.

Figura 1. Desenho experimental.



Os animais foram submetidos ao teste após uma hora do 21º dia de tratamento. Cada roedor permaneceu um período de 6 minutos onde 1 minuto era para adaptação do animal. Antes de introduzir cada animal na área, a arena era limpa com 5% de álcool para eliminar algum possível viés devido a odores que poderiam permanecer em superfícies de animais anteriores.

Teste do labirinto em cruz elevada

O labirinto em cruz elevado (LCE) foi validado de ratos para camundongos¹⁴. Consiste de dois braços abertos opostos (30 x 5 x 25 cm) e dois fechados (30 x 5 x 25 cm), também opostos, em forma de cruz grega. Os braços abertos e fechados estão conectados por uma plataforma central (5 x 5 cm). A plataforma, as paredes laterais dos braços fechados e o chão são confeccionados em acrílico. O aparelho fica elevado à uma altura de 45 cm do nível do chão.

O tempo de permanência de cada animal foi de 5 minutos onde, avaliando nesse período as entradas e tempo de permanência no braço aberto e fechado.

Teste de nado forçado

O teste de nado forçado (TNF) foi realizado em um cilindro de vidro (altura = 42 cm de altura; diâmetro = 18 cm) contendo 30cm de água (temperatura 24 ± 1 °C). Cada sessão teve duração de 5 min e durante este período foi registrado o tempo de imobilidade, quando o animal reduzia sua movimentação,

realizando movimentos mínimos para manter a cabeça acima da água¹⁵. Após cada animal água do cilindro foi trocada.

Análise estatística

Os resultados são expressos como média ± desvio padrão da média (D.P.M). Para comparação de médias entre os grupos foi usado o teste “t” de Student e para comparação múltipla dos parâmetros foi usado a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey. Em todas as análises, serão considerados estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Efeitos dos tratamentos com RUT e FLUO, em modelos e depressão animal induzido por CORT no Teste de Campo Aberto

Os parâmetros avaliados no teste de Campo aberto foram: atividade locomotora por meio do número de quadrados percorridos, atividade locomotora vertical (*rearing*) e atividade de autolimpeza (*grooming*).

Na atividade locomotora há uma redução significativa em todas as doses da rotina [($p < 0,0001$) 45,00 ± 3,215; ($p < 0,0001$) 47,63 ± 2,556; ($p < 0,0001$) 46,29 ± 3,676] quando comparado ao controle (81,83 ± 4,792). O DZP [($p < 0,0001$) 24,20 ± 1,711] também reduziu significativamente a ambulação quando comparado ao controle (FIGURA 02A).

Em relação ao número de rearing a RUT 0,2mg/kg (18,13 ± 0,8750) comparado ao grupo CORT 20mg/kg [($p = 0,0012$) 8,429 ± 2,599] teve aumento significativo dos movimentos durante o teste, da mesma forma quando comparado ao DZP[($p = 0,0036$) 8,400 ± 1,166] (FIGURA 02B).

Os resultados do *grooming* não apresentaram nenhuma alteração quando comparado com o controle e com CORT (FIGURA 02C).

Efeitos dos tratamentos com RUT e FLUO, em modelos e depressão animal induzido por CORT no teste de Labirinto em Cruz Elevada

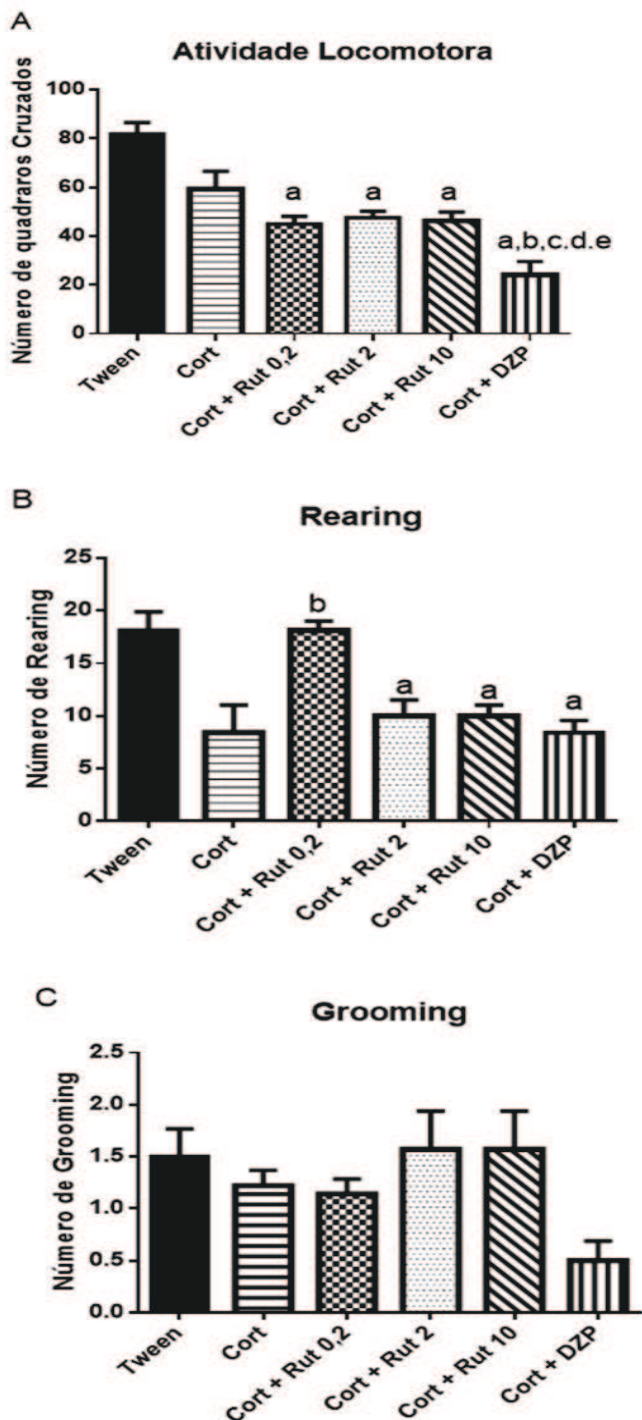
O teste LCE é um dos principais testes para avaliar a atividade de ansiedade do animal. É verificado o número de entrada no braço fechado (NEBF), número de entrada no braço aberto (NEBA), tempo de permanência no braço fechado (TPNF) e tempo de permanência no braço aberto (TPBA).

O grupo tratado com rotina nas doses 0,2 e 2,0mg/kg elevaram significativamente o NEBA [($p = 0,0011$) 9,000 ± 0,7454; ($p = 0,0071$) 8,500 ± 0,7071] e TPBA [($p = 0,0264$) 82,88 ± 7,032; ($p = 0,0017$) 95,25 ± 4,503], quando comparado aos animais tratados com CORT (4,750 ± 0,5901; 42,33 ± 4,688) (FIGURA 03 A-B).

Analisando os parâmetros da (FIGURA 03C) é notada a redução

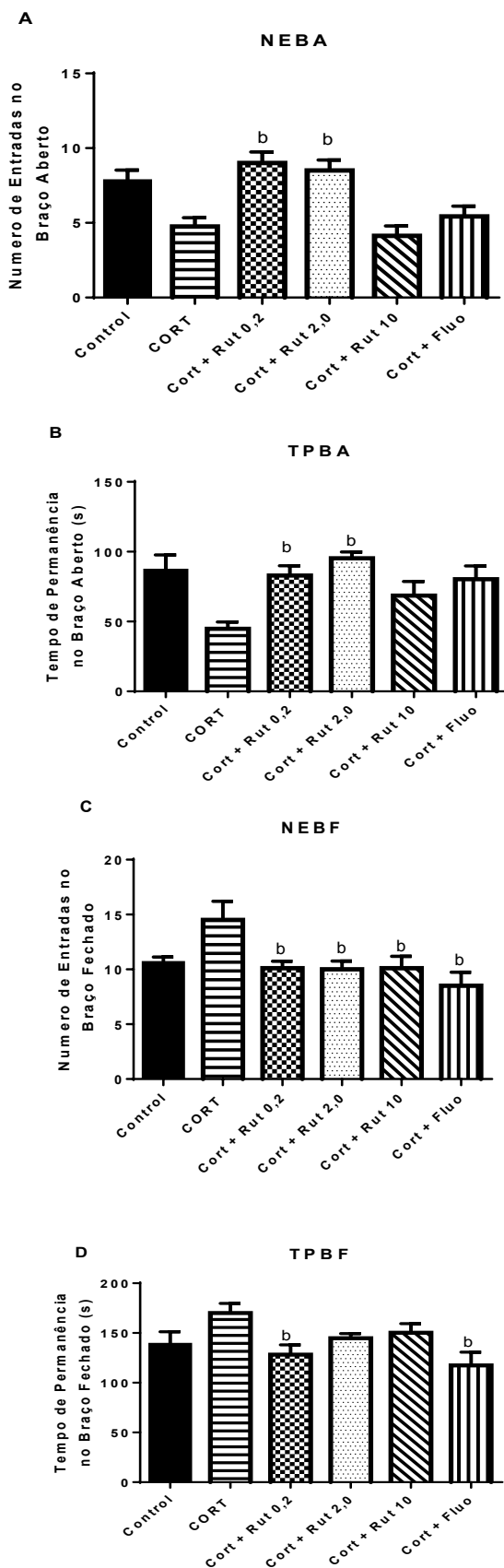
significativa no NEBF nas doses de rutina 0,2; 2,0 e 10mg/kg [(p=0,0497) $10,11 \pm 0,6334$; (p=0,0053) $10,00 \pm 0,7638$ N=9; (p=0,0065) $10,11 \pm 1,073$] e FLUO [(p=0,0003) $8,500 \pm 1,239$] quando confrontado aos valores do grupo CORT ($14,50 \pm 1,708$).

Figura 2. Avaliação da atividade locomotora da Rutina (0,2; 2,0 e 10mg//kg) e DZP 10mg/kg em camundongos.



Entretanto, no indicador do TPBF em relação ao grupo CORT ($183,1 \pm 9,775$) apenas os grupos tratados com rutina em menor dose [(p= 0,0088) $128,3 \pm 9,814$] e FLUO [(p=0,0020) $114,3 \pm 12,28$] apresentaram redução significativa (FIGURA 03D).

Figura 3. Avaliação do efeito ansiolítico da rutina (0,2; 2,0 e 10mg//kg) e fluoxetina 10mg/kg em camundongos.



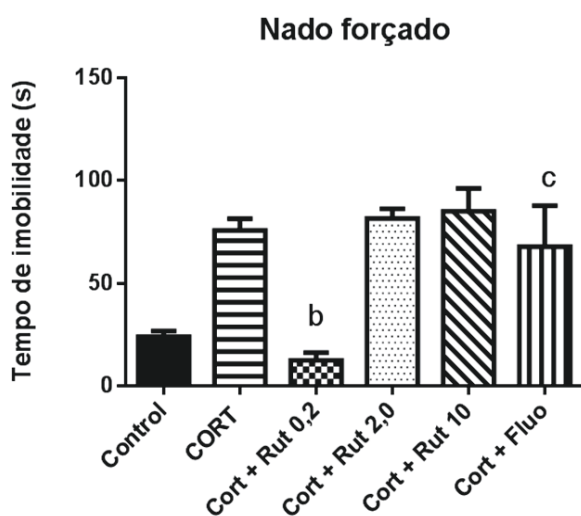
Os animais controle em relação aos parâmetros de NEBA, TPBA, NEBF e TPBF [($p=0,0301$) $7,800 \pm 0,7272$; ($p= 0,0030$) $91,67 \pm 10,93$; ($p= 0,0283$) $9,900 \pm 0,4819$; ($p= 0,0382$) $138,5 \pm 12,72$] apresentaram alterações significativas quando comparado ao grupo do modelo de depressão animal induzido por CORT 20mg/kg.

Efeitos dos tratamentos com RUT e FLUO, em modelos e depressão animal induzido por CORT no teste de TNF

No TNF é observado o tempo de imobilidade dos animais para analisar atividade antidepressiva.

O grupo tratado com CORT ($75,71 \pm 5,706$) levou ao aumento significativo do tempo de imobilização ($p=0,0008$) em relação ao controle ($24,00 \pm 2,79$). O grupo tratado com CORT + RUT na menor dose ($12,50 \pm 3,775$) apresentou redução significativa do tempo de imobilidade ($p = 0,0001$) quando comparado ao grupo tratado somente com CORT. Ao defrontar os valores do tratamento com CORT + FLU ($67,80 \pm 20,07$) e CORT + RUT 0,2mg/kg, a rotina apresentou significativamente melhor resposta ($p=0.0025$) (FIGURA 04).

Figura 4. Avaliação do efeito depressivo da rotina (0,2; 2,0 e 10mg//kg) e fluoxetina 10mg/kg em camundongos.



Efeito do tratamento (I.P) com rotina (0,2; 2,0 e 10mg//kg) ou fluoxetina 10mg/kg, 1 hora antes do teste de nado forçado. As barras representam a média do tempo de imobilidade \pm E.P.M. A análise dos resultados foi feita por meio de ANOVA de uma via seguida do teste de Tukey. * $P < 0,05$.

DISCUSSÃO

Os flavonoides são considerados nutracêuticos, devido a suas diferenciadas propriedades biológicas e farmacológicas¹⁶. As atividades biológicas dos flavonoides têm sido concedidas a seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e função de sinalização celular¹⁷.

Apesar de poucos estudos acerca das atividades centrais da rotina, essa substância, extraída da maçã, cebola, uva, trigo etc,

tem mostrado atividades farmacológicas potentes e relevantes, além de ser de baixa toxicidade para os mamíferos¹⁸.

O protocolo de CORT por meio de desregulação no eixo HPA é capaz de produzir em roedores alterações comportamentais e neurobiológicas similares aos sintomas associados com a depressão humana, dessa forma se constitui em uma ferramenta bastante utilizada no desencadeamento de comportamento depressivo e ansioso possuindo validade de face (causa sintomas relacionados à doença), de constructo (reproduz características fisiopatológicas semelhantes à condição humana) e validade preditiva (o tratamento repetido com antidepressivos pode reverter as alterações do modelo)^{19,20}.

No presente estudo, as doses da rotina alteraram a atividade locomotora dos animais, reduzindo sua locomoção em comparação ao controle, porém apresentou aumento significativo da quantidade de quadrados cruzado pelos grupos tratados com essa substância, confrontando com o DZP que causa sedação. Desse modo nos permite dizer que a rotina apresenta um possível efeito sedativo. Os outros parâmetros avaliados são o rearing, que na dose 0,2mg/kg obteve recuperação da locomoção (vertical) animal, e o *grooming* que, conforme o resultado, não apresentou nenhuma alteração significativa.

Outros autores como Zhang et al (2012)²¹, não tiveram o mesmo resultado, quando trabalharam com vários flavonoides extraídos de plantas da medicina popular chinesa. Os flavonoides obtidos do extrato dessas plantas não mostraram alteração da atividade locomotora de camundongos nas doses administradas de 12,5, 25 e 50mg/kg.

Estudos mostram que a alteração no número de rearing está relacionado com a atividade exploratória do animal²², enquanto que o aumento do *grooming* se relaciona com o comportamento de roedores apreensivos²³.

O teste do labirinto em cruz elevado (LCE), que é um dos modelos mais utilizados nas pesquisas da ansiedade em roedores, é baseado em respostas a ambientes perigosos que evocam curiosidade e medo, criando dessa forma, um conflito de aproximação e esquiva²⁴.

No presente teste, a rotina na dose 0,2 e 2,0mg/kg reverteu a redução do NEBA e TPAB acusado pelo modelo da CORT, desse modo o composto nas duas doses apresentaram ação tipo-ansiolítica. Tal ação medicamentosa é comprovada por estudos que afirmam que fármacos com atividade ansiolítica aumentam a porcentagem de entrada no braço aberto bem como o tempo de permanência dos animais no braço aberto²⁵.

Em estudo com óleo essencial de Citrus limon (OECL) na concentração de 100 e 300mg/kg via oral o OECL aumentou o número de entrada no braço fechado bem como porcentagem do tempo de permanência sugerindo que a substancia apresenta atividade ansiolítica²⁶.

O teste do nado foi o utilizado pois sua sensibilidade a uma ampla gama de antidepressivos é uma das mais importantes

características que dão suporte ao seu uso como *screening* de drogas capazes de ser utilizadas na depressão, dando ao modelo uma validade preditiva²⁷.

Os animais submetidos ao tratamento com a CORT apresentaram fenótipo depressivo nesse teste, confirmando a eficácia do tratamento com a substância. O estudo apontou que a rotina em sua menor dose apresentou atividade antidepressiva, reduzindo o tempo de imobilidade no teste de nado causado pelo tratamento com CORT.

Vários artigos que trabalharam com extrato já indicavam que os flavonoides poderiam ter efeito antidepressivo. Foi o caso do trabalho de Machado et al. (2008) que trabalharam com o extrato etanólico de rutina da *Schinus molle*. Todas as suas doses mostraram efeito antidepressivo no teste de suspensão de cauda¹⁴. Santos et al. (2015) trabalhou com o extrato de um flavonoide, naringenina, no teste de nado-forçado em que todas as doses do seu extrato apresentaram redução significativa do tempo de imobilidade dos animais¹⁷. Lin et al., 2013, mostraram que o extrato (nas doses de 3, 15 e 30g/Kg) de Daylily flowers

(*Hemerocallis fulva*), com a rotina como principal componente, apresentaram em todas as suas doses efeito antidepressivo²⁹. Os nossos resultados, por trabalhar com a substância pura, corroboram os resultados apresentados pelos autores.

CONCLUSÃO

O estudo apresenta a primeira evidência da atividade da rotina em modelo de depressão animal com uso da corticosterona. De acordo com os resultados encontrados no estudo, conclui-se que a rotina em dose 0,2mg/kg apresentou melhor resposta a efeitos neurocomportamentais, como atividade ansiolítica e antidepressiva avaliados nos testes de comportamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a infraestrutura fornecida pelo Unichristus e ao Professor Wildson Max Barbosa da Silva do Laboratório de Química de Produtos Naturais da Universidade Estadual do Ceará (UECE) por fornecer a rotina utilizada nos experimentos.

REFERÊNCIAS

1. Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. Drogas antidepressivas. *Acta Med Port.* 2011; 24(1): 91-98.
2. Oliveira MS, Geron VLMG. O uso da desvenlafaxina na terapia da depressão maior. *Rev Cient Faculdade de Educação e Meio Ambiente.* 2014 Jan-Jun; 5(1): 46-49.
3. American Psychiatric Association. Help with depression [Internet]. Arlington: APA; 2016 [cited 2016 Sep 26]. Available from: <http://www.psychiatry.org/depression>.
4. Martin D, Quirino J, Mari J. Depression among women living in the outskirts of São Paulo, Southeastern Brazil. *Rev. Saúde Pública.* 2007 Aug; 41(4): 591-97. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000400013>.
5. Conklin LR, Strunk DR, Fazio RH. Attitude formation in depression: Evidence for deficits in forming positive attitudes. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry.* 2009 Mar; 40(1):120-26. doi: 10.1016/j.jbtep.2008.07.001.
6. Organização Pan Americana. Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha "Vamos conversar" [Internet]. Brasília: OPAS/OMS BRASIL; 2017 Mar 30 [acesso 2017 Nov 7]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839
7. Keller MC, Neale MC, Kendler KS. Association of diferente adverse life events with distinct patters of depressive symptoms. *Am. J. Psychiatry.* 2007 Oct; 164(10): 1521-29.
8. Reid IC, Stewart CA. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 2001Apr; 178:299-303. PubMed PMID: 11282807.
9. Pereira M, Siba IP, Chioca LR, Correia D, Vital MABF, Pizzolatti MG, Santos ARS, et al. Myricitrin a nitric oxide and protein kinase C inhibitor, exerts antipsychotic-like effects in animal models. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011Aug; 35(7): 1636-1644. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.06.002.
10. Mesia-Vela S, Souccar C, Lima-Landman MTR, Lapa AJ. Pharmacological study of stachytarpheta cayennensis Vahl in rodents. *Phytomedicine.* 2004 Nov;11(7-8):616-624. PubMed PMID: 15636175.
11. Pedriali, CA, Fernandes AU, Bernusso LC, Polakiewicz B. The synthesis of a water-soluble derivative of rutin as an antiradical agent. *Quím. Nova.* 2008; 31(8): 2147-2151. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422008000800039>.
12. Metodiewa D, Kochman A, Karolczak S. Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N-Diethylaminoethyl-ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (Rutin) action. *Biochem Mol Biol Int.* 1997 Apr; 41(5):1067-75. PubMed PMID: 9137839.
13. Cotelle N, Bernier JL, Henichart JP, Catteau J, Gaydou E, Wallet JC. Scavenger and antioxidant properties of ten synthetic flavones. *Free Radic Biol Med.* 1992 Sep; 13(3):211-9. PubMed PMID: 1324203.
14. Machado DG, Bettio LE, Cunha MP, Santos AR, Pizzolatti MG, Brighente IM, et al. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 2008 Jun; 587(1-3): 163-168. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.021.
15. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978 Feb; 47(4):379-91. PubMed PMID: 204499.
16. Georgiev V, Ananga A, Tsoleva V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients.* 2014 Jan; 6(1): 391-415. doi: 10.3390/nu6010391.
17. Santos TB, Nobre CA, Araújo AB, Prado SMC, Cristiano G Filho, Pinto VPT, et al. Efeitos da Naringenina em modelo animal de mania: avaliação de parâmetros oxidativos. In: *Anais do 3º Simpósio Latino Americano de Biotecnologia do Nordeste/ Encontro Luso Brasileiro de Biotecnologia*; 2015 Dezembro 11-13; Parnaíba. 2015.
18. Hoult JR, Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen. Pharmacol.* 1996 Jun; 27(4):713-22. PubMed PMID: 8853310.
19. Ago Y, Arikawa S, Yata M, Yano K, Abe M, Takuma K, et al. Antidepressant-like effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU-43044 are associated with changes in prefrontal dopamine in mouse models of depression. *Neuropharmacology.* 2008 Dec; 55(8):1355-63. doi: 10.1016/j.

neuropharm.2008.08.026.

20. Olausson P, Kiraly DD, Gourley SL, Taylor JR. Persistent effects of prior chronic exposure to corticosterone on reward-related learning and motivation in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 225(3):569-77. doi: 10.1007/s00213-012-2844-4. PubMed PMID: 22983097.

21. Zhang LM, Yao JZ, Li Y, Li K, Chen HK, Zhang YZ, et al., anxiolytic effects of flavonoids in animal models of posttraumatic stress disorder. *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:623753. doi: 10.1155/2012/623753. PubMed PMID: 23316258; PubMed Central PMCID: PMC3539772.

22. Johansson C, Ahlenius S. Evidence for the involvement 5-HT receptors in the mediation of exploratory locomotor activity in the rat. *J. Psychopharmacol*. 1989 Jan; 3(1): 32-35. doi: 10.1177/026988118900300106.

23. Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Anim. Behav*. 1973 May; 21(2): 205-35. PubMed PMID: 4578750.

24. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse.

Psychopharmacology (Berl). 1987; 92(2):180-85. PubMed PMID: 3110839.

25. Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. Anxiolytic-like effects of alverine citrate in experimental mouse models of anxiety. *Eur. J. Pharmacol*. 2014 Nov; 742: 94-101. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.

26. Viana MDM, Cardoso RM, Silva NKG, Falcão MAP, Vieira ACS, Alexandre-Moreira MS, et al. Anxiolytic-like effect of Citrus limon (L.) Burm f. essential oil inhalation on mice. *rev bras plantas med*. 2016 Jan-Mar; 18(1): 96-104. doi: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/15_047.

27. Abelaira HM, Réus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr*, 2013; 35(Suppl 2): S112-20. doi: 10.1590/1516-4446-2013-1098.

28. Lin SH, Chang HC, Chen PJ, Hsieh CL, Su KP, Sheen LY. (Jīn Zhēn Huā) in Rats. *J Tradit Complement Med*. 2013 Jan; 3(1):53-61. doi: 10.4103/2225-4110. PubMed PMID: 24716156; PubMed PMID 3924984.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Pinheiro EA, Sousa LS, Silva AA, Farias CP, Vasconcelos SMM, Honório JER Júnior. Efeito da rotina em modelo de depressão crônica induzido por corticosterona em camundongos. *J Health Biol Sci*. 2018 Abr-Jun; 6(2):145-151.