



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MORGANA CARLA SOUZA TORRES

**EFEITO NEUROPROTETOR DA CATEQUINA SINTÉTICA EM MODELO DE
DEPRESSÃO-SÍMILE POR CORTICOSTERONA EM CAMUNDONGOS**

FORTALEZA
2023

MORGANA CARLA SOUZA TORRES

EFEITO NEUROPROTETOR DA CATEQUINA SINTÉTICA EM MODELO DE
DEPRESSÃO-SÍMILE POR CORTICOSTERONA EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Ciências Biológicas.

Orientador: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Coorientador: Profa. Dra. Caren Nádia Soares de Sousa

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- T646e Torres, Morgana Carla Souza.
Efeito neuroprotetor da catequina sintética em modelo de depressão-símile por corticosterona em camundongos / Morgana Carla Souza Torres. – 2023.
78 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profª. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.
Coorientação: Profª. Dra. Caren Nádia Soares de Sousa .
1. depressão. 2. catequina. 3. antidepressivo. 4. antioxidante. 5. ansiolítico. I. Título.
- CDD 615.1
-

MORGANA CARLA SOUZA TORRES

EFEITO NEUROPROTETOR DA CATEQUINA SINTÉTICA EM MODELO DE
DEPRESSÃO-SÍMILE POR CORTICOSTERONA EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Ciências Biológicas.

Aprovada em: 23/08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Elaine Cristina Gavioli
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por Sua infinita bondade e misericórdia. Agradeço pelas Suas bênçãos e proteção que me é concedido desde sempre.

Ao meu marido, Patrick de Sousa Gomes, quem me deu força em toda essa caminhada trabalhosa, quem me apoia em tudo, tarefas, planos e sonhos, agradeço por todo amor, carinho, amizade, parceria, compreensão em todos os momentos literalmente, minha luz no amanhecer do dia.

Aos meus pais, Maria do Perpétuo Socorro Miranda de Souza e Vicente Pereira Torres, que me deram a vida, educação, ensinamentos, além de esforço, dedicação e incentivo.

Aos meus irmãos Monalisa Vitória Souza Torres, Renata Farias e Renato Farias, pelo apoio e incentivo à minha educação desde o princípio.

Aos meus tios, Francisco Eraldo e Janieire Viana, por todo apoio, carinho, atenção e amor durante a minha vida.

Aos meus amigos da faculdade, que continuam e permanecem no meu coração e ciclo de convivência; do programa de farmacologia Karen, Jean, Landerson, Vicente, Victor; do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, com quem compartilho dificuldades, alegrias, aprendizados (Raicca, João Victor, Talita, Pedro Everson, Adriano, Carol Parente, Larice, Victor Celso, Nayana, Carla Brígida, Klistenes, Professor Eduardo).

Aos ICS do laboratório cuja ajuda foi de grande relevância, Caio Bruno, Carla Cunha, Valeska.

À minha orientadora, Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos, pela orientação e acompanhamento na minha jornada como bolsista de Iniciação Científica e mestranda do Laboratório de Neuropsicofarmacologia (NPDM – UFC) e pela confiança depositada em mim.

À minha coorientadora, Caren Nádia Soares de Sousa, pelas orientações no trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda, atenção e convivência em vários momentos dessa caminhada (porteiros e técnicos dos dois locais).

Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

“Há duas formas para viver a sua vida. Uma é acreditar que não existe milagre. A outra é acreditar que todas as coisas são um milagre.”

Albert Einstein

“Eu, particularmente, acredito que tudo é milagre”

Morgana Torres

RESUMO

A depressão é caracterizada como um transtorno mental recorrente e incapacitante que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo e tem como sintomas: humor deprimido, anedonia, cansaço, além de distúrbios cognitivos, do sono ou apetite. O objetivo do presente estudo foi verificar efeito ansiolítico, antidepressivo e antioxidante da catequina (2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol, um composto fenólico presente em produtos de origem vegetal, em um modelo animal de depressão induzido pela administração repetida de corticosterona (CORT). Foram utilizados camundongos SPF (*Specific Pathogen Free*) Swiss fêmeas adultas (60 dias), com peso entre 19–28g, n= 80 (total de animais) os quais receberam salina ou corticosterona 20mg/kg (via subcutânea) por 21 dias consecutivos, e salina ou catequina 10mg/kg (via intraperitoneal) do 15° ao 21° dia. No 20° dia, os animais foram submetidos aos testes de placa perfurada e labirinto em cruz elevado - LCE (comportamento ansioso). No 21° dia foram submetidos aos testes de campo aberto (atividade locomotora exploratória); suspensão pela cauda - SC e nado forçado - NF (comportamento depressivo). Em seguida, os animais foram eutanasiados, as áreas cerebrais coletadas (córtex pré-frontal - CPF, corpo estriado - CE e hipocampo - HC) para determinação dos níveis de reação ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), glutathiona reduzida (GSH), nitrito e imunohistoquímica de marcador celular de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e sintase de óxido nítrico induzível (INOS). Os resultados mostraram que a administração de corticosterona apresentou comportamento tipo ansiogênico (*anxiety-like*) e depressivo (*depression-like*) bem como aumentou os níveis de TBARS e nitrito, reduziu GSH, aumentou a densidade de GFAP e INOS. O tratamento com catequina reverteu o efeito ansiogênico (teste de LCE) e depressivo (teste de NF). Também reverteu o aumento nos níveis de TBARS no CPF e HC, bem como a imunorreatividade de GFAP e INOS no CPF. Em conclusão, os resultados demonstraram que a catequina apresentou um efeito ansiolítico e antidepressivo nos testes comportamentais induzidos por CORT, os quais parecem estar relacionados com a ação antioxidante, neuroinflamatória e proteção dos defeitos sinápticos induzida pela CORT.

Palavras-chave: depressão; catequina; antidepressivo; antioxidante; ansiolítico

ABSTRACT

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF SYNTHETIC CATEKIN IN A CORTICOSTERONE-SIMILAR DEPRESSION MODEL IN MICE

Depression is characterized as a recurrent and disabling mental disorder that affects more than 300 million people worldwide and has the following symptoms: depressed mood, anhedonia, tiredness, as well as cognitive, sleep or appetite disorders. The objective of the present study was to verify the anxiolytic, antidepressant and antioxidant effects of catechin (2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol, a phenolic compound present in products of plant origin, in an animal model of depression induced by repeated administration of corticosterone (CORT). Adult female Swiss SPF (Specific Pathogen Free) mice were used (60 days), weighing between 19–28g, n= 80 (total animals) which received saline or corticosterone 20mg/kg (subcutaneously) for 21 consecutive days, and saline or catechin 10 mg/kg (intraperitoneally) from the 15th to the 21st day. On the 20th day, the animals were subjected to the perforated plate and elevated plus maze tests - LCE (anxious behavior). On the 21st day, they underwent open field tests (exploratory locomotor activity); tail suspension - SC and forced swimming - NF (depressive behavior). Then, the animals were euthanized, the brain areas collected (prefrontal cortex - PFC, striatum - CE and hippocampus - HC) to determine the levels of reaction to thiobarbituric acid (TBARS), reduced glutathione (GSH), nitrite and immunohistochemistry of cellular marker glial fibrillary acidic protein (GFAP) and inducible nitric oxide synthase (INOS). The results showed that corticosterone administration presented anxiety-like and depression-like behavior, as well as increased TBARS and nitrite levels, reduced GSH, and increased GFAP and INOS density. Treatment with catechin reversed the anxiogenic (LCE test) and depressive (NF test) effects. It also reversed the increase in TBARS levels in the CPF and HC, as well as the immunoreactivity of GFAP and INOS in the CPF. In conclusion, the results demonstrated that catechin had an anxiolytic and antidepressant effect in behavioral tests induced by CORT, which seem to be related to the antioxidant, neuroinflammatory action and protection of synaptic defects induced by CORT.

Keywords: depression; catechin; antidepressant; antioxidant; anxiolytic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química neurotransmissores serotonina, dopamina, noradrenalina	17
Figura 2 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	19
Figura 3 - Fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão	23
Figura 4 - Neurônios e astrócitos	24
Figura 5 - Estrutura química flavonoide e catequina	27
Figura 6 - Desenho experimental.....	33
Figura 7 - Teste da placa perfurada.....	34
Figura 8 - Teste de labirinto em cruz elevada.....	35
Figura 9 - Teste de campo aberto.....	36
Figura 10 - Teste de suspensão de cauda	36
Figura 11 - Teste de nado forçado (tempo de imobilidade)	37
Figura 12 - Média ponderal do peso dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina.	40
Figura 13 - Número de inserções da cabeça e tempo de permanência nos orifícios circulares no Teste de Placa Perfurada dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina.	41
Figura 14 - Porcentagem de entradas e tempo de permanência nos braços abertos no Teste de Labirinto em Cruz Elevada dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	42
Figura 15 - Número de travessias, levantamentos e movimentos de autolimpeza no Teste de Campo Aberto dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	43
Figura 16 - Avaliação do tempo de imobilidade no Teste de Suspensão de Cauda dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	44
Figura 17 - Avaliação do tempo de imobilidade no Teste de Nado Forçado dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de	45

corticosterona e tratados com catequina

Figura 18 - Avaliação dos níveis de reação ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	46
Figura 19 - Avaliação dos níveis de nitrito dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	48
Figura 20 - Avaliação dos níveis de glutathione reduzida dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	50
Figura 21 - Fotomicrografias (4x) de imuno-histoquímica para GFAP no córtex pré-frontal dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	51
Figura 22 - Fotomicrografias (4x) de imuno-histoquímica para INOS no córtex pré-frontal dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropinóico
AMPC	Monofosfato cíclico de adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDNF	<i>Brain-Derived Neurothophic Factor</i>
C	Catequina
CE	Corpo estriado
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
cm	Centímetro (s)
CORT	Corticosterona
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CPF	Córtex pré-frontal
CRH	Neuropeptídeo fator liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
DSM-V	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 5ª edição</i>
EC	Epicatequina
ECG	Galato de epigalocatequina
EGC	Epigalocatequina
EGCG	Epigalocatequina-3-Galato
g	Gramma
GFAP	Proteína glial fibrilar ácida
HC	Hipocampo
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IMAOs	Inibidores da monoamina oxidase
INOS	Sintase de óxido nítrico induzível
ip	Via Intraperitoneal
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
ISRSN	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina
kg	Quilograma

mg	Miligrama
ml	Militros
NA	Noradrenalina
NPDM	Núcleo de Pesquisa em Desenvolvimento de Medicamentos
PGE2	Prostaglandinas E2
SAL	Salina
sc	Via Subcutânea
SPF	<i>Specific Pathogen Free</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UFC	Universidade Federal do Ceará
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Epidemiologia da depressão e ansiedade	14
1.2	Fisiopatologia da depressão e ansiedade	15
1.3	Terapia farmacológica da depressão	25
1.4	Catequina	26
1.5	Modelos animais de depressão	28
1.5.1	Modelo de depressão por corticosterona	28
2	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	30
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo geral	31
3.2	Objetivos específicos	31
4	METODOLOGIA	32
4.1	Animais	32
4.2	Drogas	32
4.3	Desenho experimental	32
4.4	Avaliação dos pesos	34
4.5	Testes comportamentais	34
4.5.1	Placa Perfurada	34
4.5.2	Labirinto em Cruz Elevada	34
4.5.3	Campo aberto	35
4.5.4	Suspensão de cauda	36
4.5.5	Nado forçado	37
4.6	Análise de parâmetros de estresse oxidativo	37
4.6.1	Avaliação do grau de lipoperoxidação	37
4.6.2	Determinação das concentrações de Nitrito	38
4.6.3	Determinação das concentrações de Glutathione Reduzida (GSH)	38
4.7	Análise de imuno-histoquímica	38
4.7.1	Coleta de tecido	38
4.7.2	Imunohistoquímica para expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS)	39
4.8	Análise estatística	39

5	RESULTADOS	40
5.1	Peso dos animais	40
5.2	Placa Perfurada	40
5.3	Labirinto em Cruz Elevada	41
5.4	Campo aberto	42
5.5	Suspensão de cauda	44
5.6	Nado forçado	44
5.7	Determinação do grau de peroxidação lipídica	45
5.8	Determinação das concentrações de Nitrito	47
5.9	Determinação das concentrações de Glutathione Reduzida (GSH)	48
5.10	Iminohistoquímica de GFAP e INOS	50
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	60
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da depressão e ansiedade

A depressão é um transtorno mental recorrente e incapacitante caracterizada pelos seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, oscilações entre sentimento de culpa e baixa autoestima, distúrbios do sono ou do apetite, além de fadiga, dificuldade na concentração e pensamentos rotineiros de morte. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão está associada a um crescente risco de mortalidade, devido às elevadas taxas de suicídio, bem como é a principal causa de incapacidade no mundo, constituindo-se um importante problema de saúde pública mundial. Essa doença afeta a capacidade funcional de um indivíduo na sociedade, visto que ela influencia negativamente como o indivíduo se sente, pensa e age com uma variedade de problemas físicos e emocionais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Estima-se que o prejuízo econômico anual global seja em torno de 1 trilhão de dólares por 12 bilhões de dias de trabalhos perdidos por causa da depressão e ansiedade e, no Brasil isso pode ser estimado em uma perda de 282 bilhões de reais (OPAS, 2022; FIEMG, 2023).

Tanto em homens quanto em mulheres, os transtornos de ansiedade e os depressivos são os dois transtornos mentais mais comuns ao longo da vida. A ansiedade torna-se prevalente mais cedo do que a depressão, sendo a depressão mais rara antes dos dez anos de idade. Em 2019, 301 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com transtornos de ansiedade; e 280 milhões viviam com síndromes depressivas (incluindo o transtorno depressivo maior e a distímia). No entanto, a pandemia de COVID-19 impactou muito a saúde mental em todos os países, de forma que, em 2020 (o primeiro ano da pandemia) a prevalência global de ansiedade e depressão aumentou em 25%, tendo um adicional de 53,2 milhões e 76,2 milhões de casos de ansiedade e transtornos depressivos maiores (TDM), respectivamente. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022; SANTOMAURO et al., 2021). Diante disso, foi visto o quanto os governos estavam despreparados para o manejo em saúde mental, bem como demonstrou uma falta de recursos globais para essa finalidade. Por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Internacional do Trabalho (OIT) elaboraram diretrizes para ações de enfrentamento na saúde mental (OPAS, 2022).

No Brasil, segundo a Pesquisa Vigitel 2021 - um inquérito de saúde nacional conduzido pelo Ministério da Saúde antes dos dados da pandemia - em média, 11,3% dos brasileiros acima de 18 anos de idade relataram ter recebido o diagnóstico médico de depressão. Foi registrado maior frequência entre as mulheres (14,7%) em comparação com os

homens (7,3%). Além disso, segundo a análise de Lopes, et al. (2022), entre as duas últimas edições da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2013 e PNS 2019), a prevalência de depressão no Brasil aumentou em 36,7%. O crescimento foi de 7,9% na PNS 2013 para 10,8% na PNS 2019, com um aumento importante entre adultos jovens de 18 a 24 anos. Ainda segundo esse estudo, houve um crescimento de 178,4% na prevalência de depressão entre os desempregados (3,7% em 2013 e 10,3% em 2019), quase triplicando o valor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; LOPES et al, 2022).

Além disso, segundo a OMS, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão na América Latina e o segundo país com maior prevalência nas Américas. Bonadiman, et al. (2020), tendo como base os dados da *Global Burden of Disease Study 2017* (GBD-2017), concluíram que os transtornos depressivos têm sido responsáveis por uma alta carga de incapacidade no Brasil desde 1990, colaborando para o aumento da demanda por serviços públicos de saúde e afetando as taxas de suicídio nos estados com maior prevalência de depressão (BONADIAM *et al*, 2020).

Embora haja diversos tratamentos eficazes para a depressão, mais da metade das pessoas acometidas não recebem tratamento adequado, seja por diagnóstico equivocado, seja por falta de recursos materiais e profissionais. (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

1.2 Fisiopatologia da depressão e ansiedade

A depressão e a ansiedade são transtornos de etiologia multifatorial, associadas a diversos fatores ambientais, socioeconômicos, biológicos e psicológicos, que podem variar de acordo com cada pessoa. Ao longo do tempo, diferentes linhas de pesquisa têm investigado e discutido possíveis alterações neurológicas que possam esclarecer a fisiopatologia dos transtornos depressivos e ansiosos. Esses esforços de pesquisa renderam evidências importantes em vários níveis de descrição, associando esses transtornos a alterações neuroanatômicas e neuroquímicas no cérebro, que afetam a produção e o funcionamento de neurotransmissores, bem como a alterações em vias neuroendócrinas, inflamatórias ou processos genéticos. Dessa forma, foram desenvolvidas diferentes hipóteses etiológicas para a depressão e ansiedade (KALTENBOECK; HARMER, 2018; SOUSA, 2015).

As principais áreas cerebrais estudadas na depressão e ansiedade são córtex pré-frontal, corpo estriado, hipocampo e amígdala. Acredita-se que o córtex pré-frontal esteja envolvido no julgamento, comportamento afetivo e tomada de decisões; o corpo estriado está intimamente ligado às respostas emocionais; o hipocampo é um conjunto de sub-regiões

relacionado com o sistema de inibição comportamental, memória, aprendizagem e respostas ao estresse; a amígdala também está relacionada com os circuitos de respostas emocionais (BRANDÃO, 2004). Constantemente essas informações são confirmadas por correlações de achados neuropsicológicos e neuroquímicos em cada área. Contudo, a depressão e ansiedade estão relacionadas com ativações anormais no hipotálamo, amígdala, córtex-cingulado-anterior, córtex orbitofrontal, ínsula, córtex pré-frontal dorsolateral e gânglios da base (ROZENTHAL; LAKS; ENGELHARDT, 2004; ZHAO et al., 2017; ZHANG et al., 2023).

A ansiedade está associada a alterações funcionais e estruturais na amígdala, aumento da conectividade do córtex cingulado anterior da amígdala e reatividade hipocampal por reação de resposta a estímulo de ameaça verificado em indivíduos ansiosos com presença de sintoma de medo. Também foi verificado que o circuito de controle límbico pré-frontal está relacionado com a fisiopatologia da ansiedade, bem como a ação de receptores canabinóides da amígdala, além da presença de biomarcadores inflamatórios e nível reduzido de serotonina (LAI, 2020).

Indivíduos ansiosos tiveram ativação reduzida no córtex pré-frontal dorsolateral durante uma tarefa de memória de trabalho, o que sugere que a ansiedade também está relacionada a déficits cognitivos e não somente ao medo (FONZO et al., 2014).

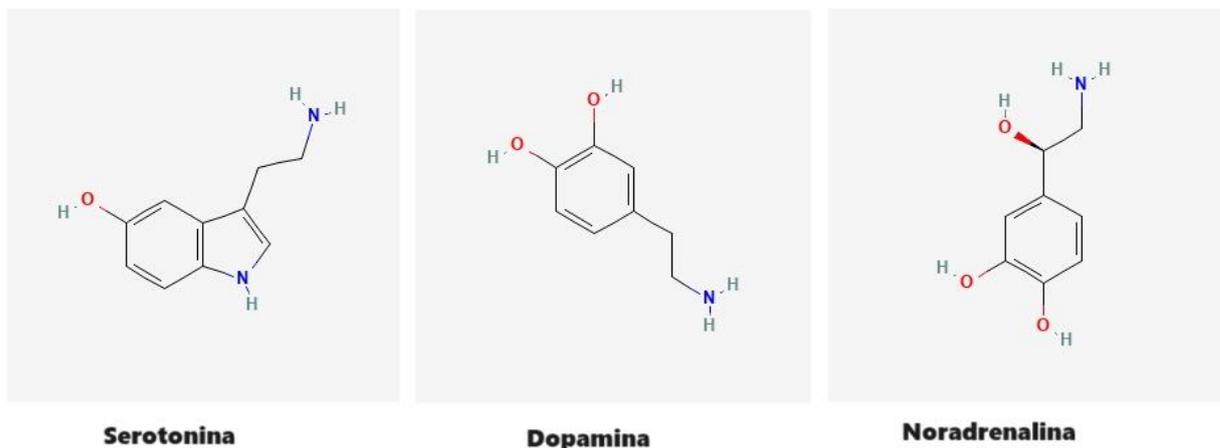
O estresse psicológico e físico proveniente de eventos estressores ou traumáticos da vida, ambiente e sociedade, frequentemente estão associados aos episódios de depressão e ansiedade, evidenciando forte impacto na fisiopatologia desses transtornos (LAGE, 2010; LEBEDEVA; CARUNCHO; KALYNCHUK, 2017; LIN; TSAI, 2020). A hipótese genética baseia-se na premissa que há um componente genético com expressão bastante complexa, possuindo interações gene-gene e gene-ambiente que dificultam estudos de eventuais papéis etiopatogênicos de forma individual. No entanto, estudos postulam que esses componentes genéticos interferem na alteração de diversos mecanismos, incluindo os descritos abaixo. (LAFER; VALLADA, 1999; KRISHNAN; NESTLER, 2008; LAGE, 2010).

A hipótese das monoaminas surgiu em decorrência de efeitos eventuais de medicamentos (ex. reserpina), que secundariamente influenciavam nos sistemas monoaminérgicos causando síndromes depressivas em alguns pacientes. Posteriormente, foi possível observar que outro medicamento, a iproniazida, inicialmente desenvolvida como possível tratamento para a tuberculose, conseguiu reverter sintomas depressivos em pacientes, levando a estudos para formulação dessa hipótese.

Os sistemas monoaminérgicos são compostos pelos neurotransmissores como serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) como ilustrado na figura 1, e produzem efeitos que estão implicados na regulação do sono e apetite, atividade psicomotora e humor, resposta emocional (KRISHNAN; NESTLER, 2008; POSSAMAI, 2013). O desequilíbrio desses neurotransmissores e suas implicações também estão relacionados com a fisiopatologia da ansiedade. Achados clínicos mostram que os níveis desses neurotransmissores estão diminuídos no cérebro de pacientes com depressão e ansiedade (SALPOSKY, 2004; BANDELOW et al., 2017).

No entanto, em condições de estresse crônico, pode haver aumento da atividade da enzima tirosina hidroxilase (enzima envolvida na síntese de noradrenalina), estimulando a produção de noradrenalina, que por sua vez, causa elevação do fator liberador de corticotrofina (CRF) no hipotálamo que agirá na hipófise anterior liberando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) com consequente produção de cortisol e noradrenalina pelo córtex da adrenal. Esse mecanismo aumentam o impulso simpático e a liberação de citocinas com efeitos neurotóxicos. O estresse crônico também causa alterações na via mesolímbica dopaminérgica implicadas na expressão alterada do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Os sistemas monoaminérgicos trabalham de forma integral e interconectados, uma mudança em um sistema afeta a função do outro (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Figura 1: Estrutura química neurotransmissores serotonina, dopamina, noradrenalina



Fonte: Adaptado de PubChem.

Os hormônios sexuais também exercem influência no sistema serotoninérgico. O estrogênio tem influência direta na síntese de serotonina com participação na transcrição de genes codificadores, enzimas e receptores de serotonina, sendo mais atuante do que a

testosterona, bem como induz redução da monoamina oxidase A (MAO-A) responsável pela degradação de serotonina por estudos realizados em cérebros de camundongos e humanos por tomografia por emissão de prótons. Isso pode embasar a maior prevalência de ocorrência de depressão e ansiedade em mulheres (duas vezes mais chances de desenvolvimento do que em homens), bem como o aumento dessas taxas na fase de menopausa com a observada redução de hormônios sexuais (STICKEL et al., 2019; SPIES et al., 2020).

Além disso, em alguns estudos, observou-se redução de fatores neurotróficos importantes após a exposição ao estresse crônico. As neurotrofinas são proteínas que contribuem na modulação e neuroplasticidade e favorecem a diferenciação e sobrevivência de neurônios. Dentre elas, o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), do inglês *brain-derived neurotrophic factor*, bem como outras neurotrofinas importantes, foi demonstrado que estava em níveis menores que o esperado em pacientes com transtornos depressivos, mas aumentados no transtorno de ansiedade (PALLANTI et al., 2014; AN et al., 2021).

Outra hipótese contundente é a da disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Em resposta ao estresse agudo, o hipotálamo libera o neuropeptídeo fator liberador de corticotrofina (CRH), este ativa a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior, que por sua vez, estimula a secreção de glicocorticoides, sendo o cortisol em humanos e corticosterona em roedores, pelo córtex da adrenal como ilustrado na figura 2 (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008; SOUSA, 2015). Essa hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por resposta ao estresse crônico está associada com distúrbios do humor e disfunções cognitivas revelados no estresse crônico, uma vez que o sistema de feedback negativo realizado pelo próprio cortisol em receptores de glicocorticoides também é afetado (LAGE, 2010). O cortisol realiza feedback negativo no eixo HHA através do córtex pré-frontal e hipocampo (HERMAN et al., 2003).

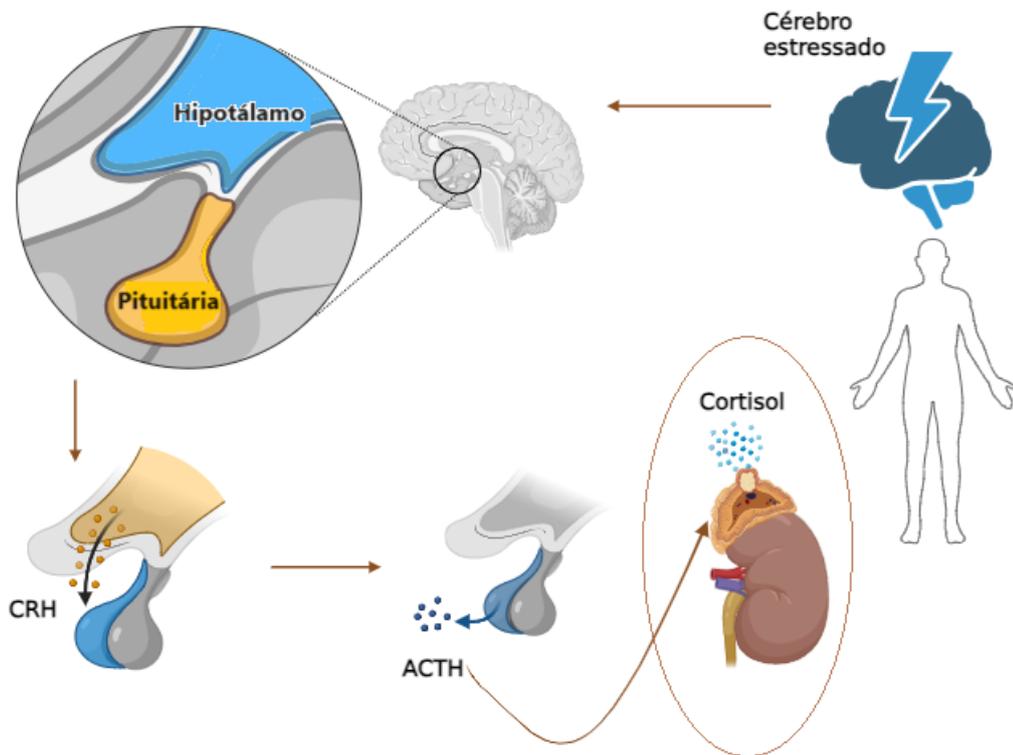
A hipótese da disfunção do eixo HHA está relacionado com a depressão e a ansiedade por fundamentação em achados clínicos de pacientes com níveis elevados de glicocorticoides e com sintomas depressivos e ansiosos (HINKELMANN et al., 2009; GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2015; JURUENA et al., 2020).

O cortisol elevado altera as conexões cerebrais envolvidas no processamento e adaptação emocional, aumenta a excitabilidade da amígdala resultando em maior reatividade ao estresse, bem como os efeitos dos receptores de glicocorticoides causam desacoplamento

da amígdala e do hipocampo e maior reatividade com o corpo estriado (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Também foi verificada a participação do hormônio ocitocina na resposta ao estresse na via de ativação do eixo HHA, pois ele regula negativamente a expressão de CRF via gabaérgica e por inibição de um coativador da transcrição do gene de CRF, bem como está relacionado na modulação do sistema serotoninérgico, além de reduzir a resposta fóbica da amígdala e aumentar a sua conectividade com as áreas límbicas frontais no cérebro, sendo observados efeitos ansiolíticos quando a ocitocina foi administrada via intranasal em humanos e camundongos regulando o processamento emocional e de memória (YOON; KIM, 2020).

Figura 2: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em resposta ao estresse agudo, o hipotálamo libera o fator liberador de corticotrofina (CRH) que vai agir na hipófise anterior ocasionando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), esse por sua vez vai agir no córtex da adrenal estimulando a secreção de glicocorticoides como o cortisol.

Fonte: Adaptado de BioRender (2023)

Atualmente, também é reconhecida a hipótese inflamatória na fisiopatologia da depressão, pois estudos indicam que há a ativação imune mediada por células causando assim a inflamação e uma disfunção no sistema serotoninérgico (RAISON; MILLER, 2011).

Algumas células do sistema imunológico expressam receptores para neurotransmissores e para hormônios oriundos de vários eixos, incluindo o eixo HHA e exercendo efeitos nos neurônios produtores de ACTH. Além disso, as citocinas são também produzidas no SNC por micróglia, astrócitos, fibroblastos e células endoteliais vasculares. (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007).

Citocinas inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e prostaglandinas E2 (PGE2), provocam alterações na via metabólica do triptofano, essencial na síntese de serotonina – principal neurotransmissor envolvido na depressão (CALABRESE et al., 1986; CATENA-DELL’OSSO, 2013). Essa hipótese é baseada pela constatação de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias contidas no plasma e no líquido cefalorraquidiano em pacientes com depressão e com transtorno de ansiedade (MAES et al., 1991; MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007, BANDELOW et al., 2017). Além disso, sabe-se que a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) neuronal está envolvida na resposta ao estresse e sua expressão neuronal está ligada a apoptose (CURRIER; NEMEROFF, 2010). Dessa maneira, a depressão e a ansiedade também são descritas pela ativação da resposta inflamatória por meio do aumento da formação de citocinas pró-inflamatórias (MULLER; MYINT; SCHWARZ, 2009, BANDELOW et al., 2017). Além disso, as citocinas aumentam a atividade do eixo HPA e induzem um comportamento de redução de gasto de energia, bem como induzem redução da plasticidade sináptica (DEAN; KESHAVAN, 2017).

A produção de radicais livres no organismo é um processo fisiológico e frequente, com diversas funções biológicas, por exemplo, geração de energia em forma de ATP por meio da cadeia transportadora de elétrons; ativação de genes, entre outros. No entanto, a geração excessiva pode causar danos oxidativos, resultando em um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes (BARBOSA et al., 2010).

O óxido nítrico é produzido pela conversão da L-arginina através da enzima óxido nítrico sintase (NOS) em L-citrulina e óxido nítrico, e participa de variadas funções fisiológicas como neurotransmissão, relaxamento da musculatura lisa, vasodilatação e resposta imune. A enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) é expressa apenas quando a célula é estimulada, geralmente por citocina pró-inflamatórias ou lipopolissacarídeo bacteriano, e está implicada em diversas patologias neurodegenerativas por contribuir na inflamação. O cérebro em condições normais e fisiológicas não parece expressar grande quantidade de INOS, no entanto, em condições de estímulo inflamatório, trauma ou dano, ocorre a expressão em células gliais ativadas e neurônios. A INOS tem sido utilizada como

uma forma de estudo de marcação em doenças neurodegenerativas como a depressão, Alzheimer e Parkinson e pode se desenvolver também como adjuvante nos respectivos tratamentos (CINELIS et al., 2020).

Há décadas vem-se estudando o papel do estresse oxidativo na influência em processos fisiológicos como, envelhecimento, inflamação, aterosclerose; e no desenvolvimento de diversas enfermidades, como distúrbios metabólicos, cardiovasculares, neurodegenerativos e carcinogênicos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; FERRARI, 2004). O tecido neural é bastante vulnerável ao estresse oxidativo, e a produção de radicais livres está relacionada a várias doenças do sistema nervoso central (PACKER et al., 1997). A desregulação da via do óxido nítrico está envolvida na depressão (MANTOVANI et al., 2003).

Os achados mostram um desequilíbrio entre o sistema operacional fisiológico e o sistema de defesa antioxidante como uma das principais causas da depressão. O transtorno está associado com reduções das concentrações de enzimas antioxidantes no plasma, conseqüentemente, este desequilíbrio leva ao aumento da atividade de vias inflamatórias e outros mediadores pró-apoptóticos, como a Caspase-3, que levam à morte neuronal. Os antidepressivos convencionais não agem apenas no sistema monoaminérgico, agem em várias vias sob investigação, incluindo a via do estresse oxidativo aumentando níveis de antioxidantes. Assim como suplementos dietéticos, vitaminas ou alimentos com compostos antioxidantes podem reduzir os sintomas de depressão (VAVÁKOVÁ; ĎURAČKOVÁ, TREBATICÁ, 2015; BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020).

A atividade antioxidante deriva de um sistema cuja função é inibir e/ou diminuir as danificações causadas pelas ações prejudiciais dos radicais livres ou de espécies não-radicaais que podem acabar tendo ação prejudicial. Essas atividades podem ser por sistema de prevenção, impedindo a formação de radicais livres e não-radicaais; sistema de varredores, impedindo a ação dessas espécies; ou sistema de reparo, proporcionando reconstituição e reparo dos sistemas lesados. Os sistemas podem ser enzimáticos ou não-enzimáticos, quando o antioxidante age diretamente neutralizando as espécies. Os antioxidantes são substâncias capazes de atrasar ou inibir a oxidação de forma eficaz quando em menores concentrações que o substrato oxidável (BARBOSA et al., 2010).

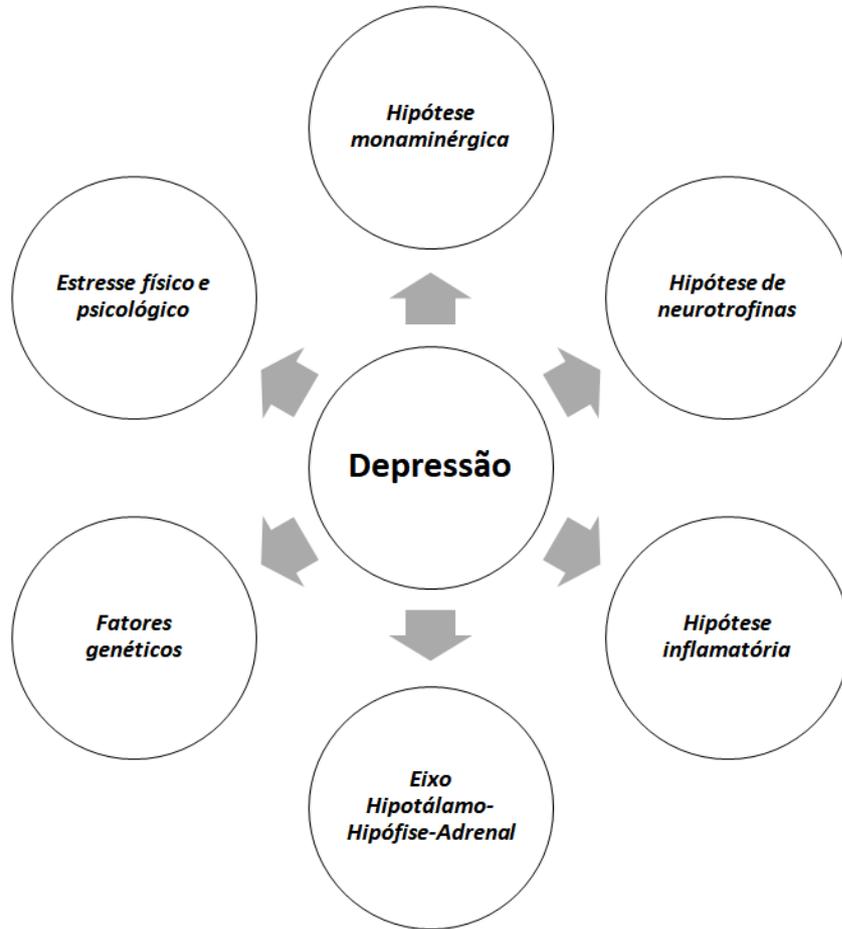
No sistema antioxidante enzimático há a participação das enzimas Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx), e atuam evitando e/ou regulando a produção de radicais livre e espécies não radicaais (mecanismos de prevenção),

implicados na iniciação de reações em cadeia que acabam aumentando a propagação do processo, gerando consequências como os danos oxidativos. As enzimas catalase e glutathione peroxidase atuam impedindo o acúmulo de peróxido de hidrogênio, este pode promover a produção de radicais hidroxila por meio das reações de Fenton e Haber-Weiss, quando há a participação dos metais ferro e cobre. O radical hidroxila (OH^\cdot) tem sido indicado como o de maior reatividade por apresentar bastante instabilidade e não possuir sistema antioxidante enzimático, se tornando assim, o radical mais oportuno a causar danos oxidativos. Por isso, a enzima glutathione é bastante importante e merece atenção específica, visto que sua atividade depende da manutenção do ciclo redox-glutathione por controle da relação glutathione reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; SCHNEIDER, OLIVEIRA, 2004).

No sistema antioxidante não-enzimático inclui os compostos oriundos da dieta como, minerais, vitaminas e compostos fenólicos. A catequina, um flavonoide, pode ser encontrado em alimentos como frutas e no vinho tinto. Ação da substância antioxidante depende do compartimento celular ou tipo de tecido em que ela atua, os flavonoides, por exemplo, são capazes de agir em meio hidrofílico e lipofílico, já a vitamina C, mostra intensa ação em meio hidrofílico (SCHNEIDER, OLIVEIRA, 2004; BARBOSA et al., 2010).

Em conjunto, essas hipóteses estão relacionadas com a depressão como ilustrado na figura 3, sugerindo a multifatorialidade deste transtorno, bem como da ansiedade.

Figura 3: Fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão

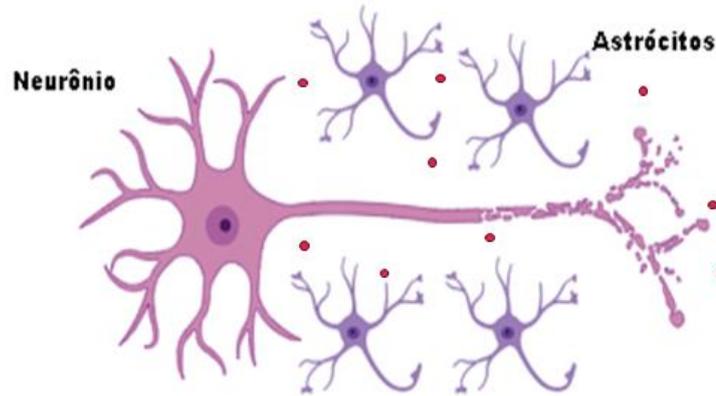


Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Nas últimas décadas muito tem se estudado sobre o papel das células gliais (astrócitos, micróglia, oligodentrócitos, endimárias) na depressão. Estas células contribuem para a plasticidade sináptica, neurogênese e nutrição dos neurônios ilustrado na figura 4. Os astrócitos são as células da glia encontradas em maior abundância no sistema nervoso central, caracterizando-se como um grupo heterogêneo de células, com diferentes subtipos, formas, fisiologia, desenvolvimento e metabolismo. Além disso, os astrócitos possuem diversas funções importantes: são fonte de fatores neurotróficos (fator neurotrófico derivado do cérebro; fator de crescimento de fibroblastos; fator neurotrófico de células gliais, etc.), regulam a transmissão sináptica (concentração de íons de cálcio e potássio) e os níveis de neurotransmissores na fenda sináptica (eliminam glutamato, ácido gama-aminobutírico, dopamina, noradrenalina); libera gliotransmissores como glutamato, ATP e D-serina que geram energia, regulando assim a neurogênese hipocampal adulta, bem como está implicado na neuroinflamação pela capacidade de síntese e secreção de citocinas inflamatórias

(GOMES; TORTELLI; DINIZ, 2013; MURPHY-ROAYAL; GORDON; BAINS, 2019; ZHOU et al., 2019).

Figura 4 – Neurônios e astrócitos



Fonte: Adaptado de BioRender

Astrócitos maduros e reativos expressam uma proteína glial fibrilar ácida (GFAP), que é um componente dos filamentos intermediários. Já foram identificadas em torno de oito isoformas de GFAP utilizadas na demarcação de subpopulações específicas de astrócitos no cérebro durante o desenvolvimento, doença e envelhecimento humano, e acredita-se que ela ajude a manter a forma e força mecânica dos astrócitos. Na imuno-histoquímica são utilizados anticorpos para GFAP para detecção de astrócitos em tecidos, entretanto, só identificam cerca de 15 a 20% de astrócitos expressos no córtex de animais maduros (RAJKOWSKA; STOCKMEIER, 2013).

A densidade de astrócitos imunorreativos de GFAP foi quantificada na substância cinzenta para avaliação da expressão de GFAP na depressão, e foi verificado que há uma diminuição nessa densidade no córtex pré-frontal dorsolateral pós morte em indivíduos deprimidos jovens (menor que 60 anos) comparados a indivíduos controles sem transtorno (MIGUEL-HIDALGO et al., 2000), no entanto, em pacientes idosos com depressão de início tardio, a densidade tende a aumentar como um mecanismo compensatório (DAVIS et al., 2002).

No cérebro humano também foi verificado a diminuição de densidade dos astrócitos nas sub-regiões CA1 e CA2 do hipocampo na depressão, bem como em indivíduos tratados com esteroides moduladores de receptores de glicocorticoides, sugerindo que altos níveis de

hormônios glicocorticoides podem agir nos receptores de glicocorticoides de astrócitos ocasionando essa redução (MÜLLER et al., 2001). Além das regiões corticais fronto-límbicas, essas reduções também foram encontradas em outras regiões cerebrais, como a amígdala, cerebelo nos indivíduos com depressão (FATEMI et al., 2004; ALTSHULER et al., 2010). Além disso, estudos pré-clínicos têm sido realizados a fim de investigar mais sobre o papel dos astrócitos na depressão, bem como os efeitos de antidepressivos sobre estas células; os mesmos achados em humanos foram encontrados em modelos murinos de depressão, (RAJKOWSKA; STOCKMEIER, 2013; SHU et al., 2019).

1.3 Terapia farmacológica da depressão

Os antidepressivos são classificados conforme suas propriedades farmacológicas e sua estrutura química e, atualmente, se dividem em inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), antidepressivos tetracíclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), e moduladores do receptor de serotonina 5-HT_{2A} (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) foram a primeira classe de antidepressivos usada no tratamento da depressão, no entanto, atualmente são dificilmente usados na clínica devido às interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais e sua toxicidade. Tem como ação farmacodinâmica o bloqueio da enzima monoamina oxidase (MAO), que se divide em duas isoformas: MAO-A, relacionada com a degradação de serotonina e noradrenalina; e MAO-B, relacionada com a degradação de dopamina, esse bloqueio resulta no acúmulo de mais neurotransmissores na fenda sináptica. Os fármacos mais conhecidos dessa classe são a fenelzina, e a tranilcipromina como IMAOs não seletivos irreversíveis e a moclobemida como IMAO seletiva reversível da MAO-A (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999).

Em seguida vem a classe dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), denominada assim pelos três anéis em seu núcleo. Sua ação farmacodinâmica está relacionada com a inibição da recaptação de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) pelo bloqueio dos seus respectivos transportadores resultando em uma maior permanência dos neurotransmissores na fenda sináptica. Possui efeitos colaterais como constipação, xerostomia e sedação devido ao bloqueio também de receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Os principais representantes dessa classe são a imipramina, amitriptilina e a clomipramina (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Após várias pesquisas para descoberta de novos fármacos, surgiu também a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), amplamente utilizados na clínica atual, com uma diversidade de agentes e cuja ação mais importante consiste na inibição seletiva do transportador de serotonina. Os agentes mais utilizados dessa classe são a fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina e fluvoxamina. Posteriormente, obteve-se a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), dessa vez atuando no bloqueio dos transportadores dos dois neurotransmissores seletivamente. Os principais fármacos dessa classe são a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Outros dois fármacos, trazodona e nefazodona, surgiram recentemente e acredita-se que sua ação está relacionada ao bloqueio do receptor de serotonina 2A, sendo denominados como moduladores dos receptores de 5-HT_{2A}, resultando em efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

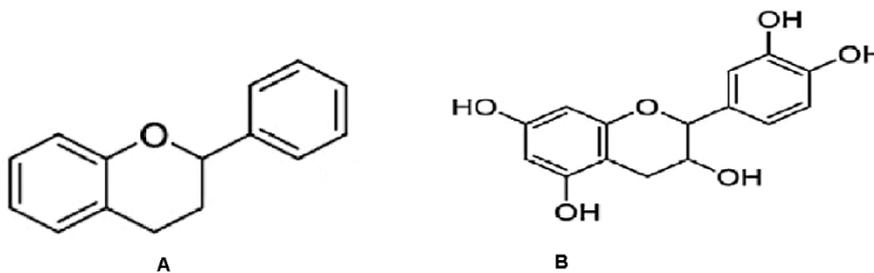
Além disso, extensos estudos são realizados para a descoberta de novos agentes terapêuticos farmacológicos, o que se possibilita a realocação de fármacos já existentes como agentes terapêuticos ou adjuvantes na terapia da depressão. Sendo assim, podemos citar alguns fármacos que influenciam no sistema monoaminérgico, como o lítio, um cátion monovalente utilizado como estabilizador do humor, acredita-se que ele influencia os níveis de BDNF e neurotransmissores; triiodotironina (T3), hormônio de tireoide; antipsicóticos atípicos; buspirona, um benzodiazepínico; pindolol, um beta bloqueador. Esses fármacos também podem influenciar outras vias que estão relacionadas com a depressão além do sistema monoaminérgico. Assim como tem sido estudado o efeito da cetamina como antidepressivo rápido em dose subanestésica, ela pode agir por vários mecanismos, mas principalmente pelo sistema glutamatérgico (PEREZ-CABALLERO, 2019; HESS et al., 2022).

1.4 Catequina

A catequina (2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol e seu grupo são polifenóis do grupo dos flavonóides, que são compostos fenólicos e, por este motivo, possuem atividade antioxidante pelos radicais fenólicos, pois sua estrutura química é composta por um anel aromático condensado ligado a um anel heterocíclico ligado a outro anel aromático, conferindo possibilidade de doação de elétron e estabilizando radicais. Os polifenóis estão presentes em alimentos de origem vegetal, como frutas e folhas, e também

em bebidas derivadas como vinho tinto, chás e azeite de oliva, mais especificamente pode ser encontrada em morangos, damasco, amora, cereja, framboesa e pera, entretanto, a principal fonte alimentar de catequinas é o chá verde proveniente de folhas da *Camellia sinensis*, contendo um alto teor de catequinas (BUTTERFIELD, 2002; CABRERA; ARTACHO; GIMENEZ, 2006). A catequina especificamente tem estrutura química semelhante ao flavonoide, dois anéis benzeno e um anel heterocíclico com um grupo hidroxila ligado (BRAICU et al., 2013).

Figura 5: Estrutura química flavonoide e catequina



A) Estrutura química do flavonoide. B) Estrutura química da catequina

Fonte: Elaborado pelo autor

A ação antioxidante das catequinas pode ser exercida por meio de mecanismos diferentes, diretos, como eliminação de radicais livres (ERO) e quelação de íons metálicos, e indiretos, como inibição de enzimas pró-oxidantes; indução de enzimas antioxidantes; produção de enzimas de desintoxicação e enzimas antioxidantes; regulação e síntese de proteínas e vias de sinalização (YOUN et al., 2006). O grupo das catequinas se subdivide em catequina (C) (estereoisômero trans), epicatequina (EC) (estereoisômero cis), e também em conjugados com grupo galato em epicatequina galato (ECG), epigalocatequina (EGC) e epigalocatequina galato (EGCG) (BRAICU et al., 2013).

O estresse oxidativo está relacionado na depressão bem como em doenças neurodegenerativas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). As catequinas podem ajudar na inibição de doenças neurodegenerativas por meio da proteção do excesso do estresse oxidativo nos neurônios (MANDEL; MAOR; YODIM, 2004). As catequinas provenientes do chá verde foram capazes de reverter a regressão funcional e morfológica no cérebro de camundongos idosos (UNNO et al., 2004).

1.5 Modelos animais de depressão

Vários modelos animais de indução de depressão são elaborados para a contínua pesquisa de novas drogas antidepressivas e maior elucidação da fisiopatologia da depressão. Existem modelos farmacológicos (uso da reserpina, triptofano, corticosterona, abstinência de psicotrópicos), inflamatórios, lesão (bulbectomia olfatória), estresse psicossocial (estresse crônico, isolamento social, desamparo aprendido e separação materna) e genéticos (SOUSA, 2015).

1.5.1 Modelo de depressão por corticosterona

O estresse psicológico e físico constitui-se como fator de risco para o desenvolvimento de diversas psicopatologias (LAGE, 2010; LEBEDEVA; CARUNCHO; KALYNCHUK, 2017). Se vivido com repetitividade, de forma crônica e intensa, irá ocasionar alterações no funcionamento do organismo, comportamentos sociais e afetivos (FINSTERWALD; ALBERINI, 2014).

Estudos mostram que a exposição repetida a glicocorticoides induz comportamentos depressivos e de ansiedade, bem como alterações bioquímicas no cérebro humanos e de roedores (BROWN, 2009; SHEN et al., 2016; LUO et al., 2017). Glicocorticoides como prednisona e dexametasona utilizados na farmacoterapia clínica para suprimir o sistema imunológico e a inflamação a longo prazo podem ocasionar efeitos colaterais como ganho de peso, diabetes mellitus, osteoporose, síndromes depressivas e síndrome de Cushing. Estes corticosteroides estão relacionados com alterações clínicas no lobo temporal, bem como nas áreas relacionadas ao processamento emocional e cognitivo (BROWN, 2009; BERNINI; TRICÒ, 2016). O modelo de depressão induzido por corticosterona induz mudanças no comportamento emocional que podem representar os sintomas em humanos de ansiedade e depressão, e está relacionado à disfunção do eixo HHA (GOURLEY; TAYLOR 2009).

Os glicocorticoides têm forte impacto na regulação do eixo HHA, do tamanho hipocampal, na neurogênese, na resposta emocional ao estresse e controle da memória. Entretanto, seu excesso causa prejuízos ao cérebro, seja aumentando danos existentes, seja potencializando o mau funcionamento do cérebro. Ademais, a hipercortisolemia causada pelo excesso de glicocorticoides está relacionada com a redução do volume hipocampal e comprometimentos cognitivos associados à depressão (ZHAO et al., 2008).

A administração crônica de glicocorticoide pode mimetizar a sintomatologia da depressão por desregulação de receptores de glicocorticoides no hipocampo, alteração do

controle do feedback negativo e alteração da neurotransmissão glutamatérgica. Desse modo, foi proposto o modelo animal de depressão-símile por corticosterona para estudar a manifestação da sintomatologia depressiva influenciada por glicocorticoides (SOUSA, 2015; WRÓBEL et al., 2015). Este modelo é considerado um modelo validado, pois atende aos quesitos de validade de face (fenótipo semelhante à doença no humano), validade de constructo (processos fisiológicos que ocasionam a patologia humana são revisados) e validade preditiva (sensibilidade às intervenções farmacológicas) (WANG et al., 2017).

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A depressão e ansiedade são transtornos mentais comuns recorrentes, de alta prevalência na atualidade e constitui-se como as principais causas de incapacidade no mundo, repercutindo assim em um problema de saúde pública mundial. Estão associadas a um grande risco de mortalidade por elevadas taxas de suicídio, maior prevalência em adultos jovens e mulheres, além de causar prejuízos econômicos globais segundo a OMS. Além disso, a depressão está correlacionada com a ansiedade. E, embora os tratamentos com antidepressivos existentes sejam eficazes, esses possuem início de ação longo (cerca de 3 a 4 semanas) para surgirem os primeiros efeitos e estando associados a uma incidência de efeitos colaterais e não remissão dos sintomas (SINGH et al., 2017). Assim, é muito importante a contínua investigação de substâncias novas ou já existentes que possam melhorar a terapia medicamentosa (RUSH et al., 2006; SOUSA et al., 2015).

A pesquisa e o estudo de novas moléculas, sejam elas naturais ou sintéticas, por meio de estudos pré-clínicos e clínicos são de suma importância para elucidação e tratamentos para as diversas enfermidades existentes (GUIDO; ANDRICOPULO; OILVA, 2010).

Nessa perspectiva, este trabalho visou estudar a catequina, um polifenol/flavonoide, compostos que são conhecidos por ações antioxidantes e neuroprotetoras, presente em alimentos como morango, cereja, amora e framboesa; e bebidas como vinho tinto e o chá verde proveniente da folha de *Camellia sinensis* (MANDEL; MAOR; YODIM, 2004; BRAICU et al., 2013) em um modelo de depressão animal induzida por corticosterona em fêmeas para avaliar possíveis ações antidepressivas, ansiolíticas e antioxidantes configurando-se então como uma possível terapia adjuvante no tratamento da depressão e ansiedade.

3 OBJETIVOS:

3.1 GERAL: Avaliar o efeito ansiolítico, antidepressivo e neuroprotetor da catequina sintética em modelo de depressão induzido por corticosterona

3.2 ESPECÍFICOS:

- Avaliar o efeito modelo de depressão símile e da catequina sobre o peso e estrado de saúde dos animais.
- Avaliar o efeito ansiolítico e antidepressivo da administração da catequina sintética em modelo de depressão induzido por corticosterona.
- Avaliar o efeito antioxidante da administração da catequina sintética sobre parâmetros de estresse oxidativo nas áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por corticosterona.
- Avaliar o efeito da catequina na inflamação no modelo de depressão induzida por corticosterona.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (n: 80), linhagem SPF (Specific Pathogen Free), adultas jovens e em média 18-28g de peso, provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (UFC), mantidos em ambiente com temperatura controlada ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$), ciclo claro/escuro de doze horas e recebendo água e comida à vontade. Este estudo foi desenvolvido de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sob aprovação de número 23251021-0 da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – NPDM).

4.2 Drogas

- A Corticosterona (Sigma-Aldrich): a dose utilizada de CORT (20 mg/kg, via subcutânea) foi escolhida com base em estudos prévios (ZHAO et al., 2008; SILVA, 2013). A corticosterona foi suspensa em solução de tween 80 a 0,3% + solução salina e 0,1% de dimetil sulfóxido (DMSO).

- A (+)-Catequina hidratada (Sigma-Aldrich): A dose da catequina (10 mg/kg, administração por via intraperitoneal) foi determinada com base em estudos prévios (TEIXEIRA et al., 2013). A catequina foi reconstituída em solução de DMSO a 3% e água destilada. Ambas as drogas foram administradas em volume de 0,1ml/10g de peso de animal.

4.3 Desenho experimental

Os animais foram divididos aleatoriamente, sendo excluídos animais que apresentavam movimento estereotipado ou algum sinal indicativo de problema de saúde, como ausência de vibrissas. Os animais foram organizados em quatro grupos de dez animais nomeados como: Grupo SAL + SAL; SAL + CAT 10; CORT + SAL; CORT + CAT 10.

- Grupo SAL + SAL: os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3% (via subcutânea) durante 21 dias consecutivos, do 15º ao 21º dia receberam uma injeção de solução salina 0,9% por via intraperitoneal.

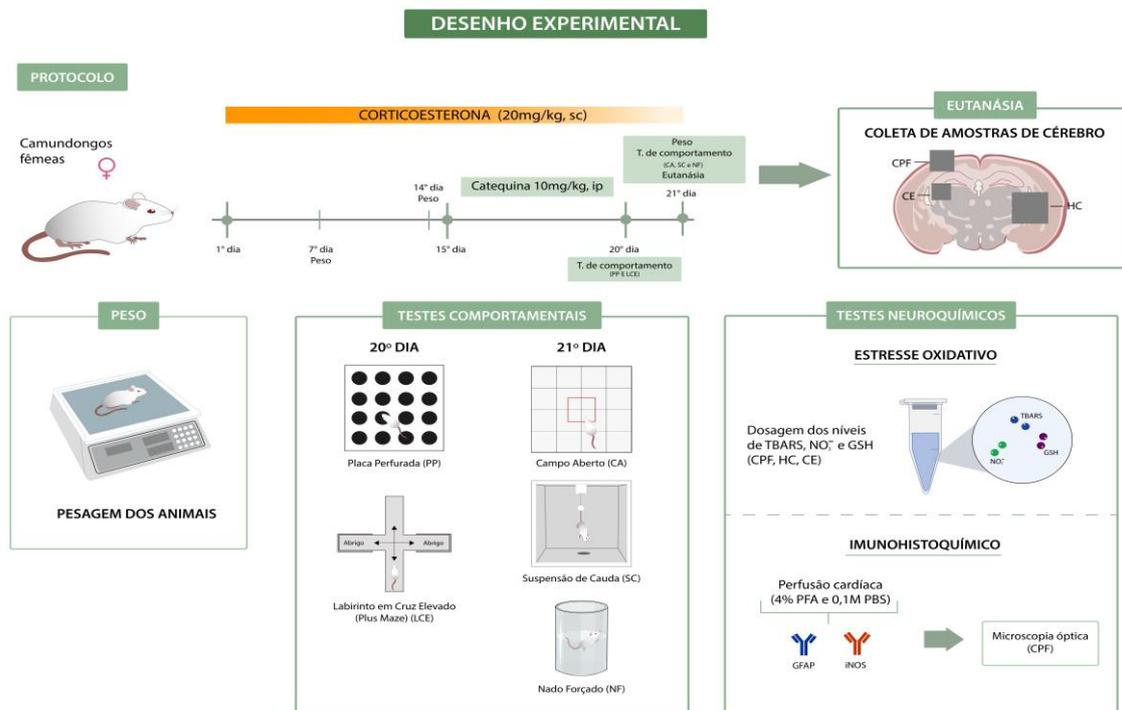
- Grupo SAL + CAT 10: os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3% (via subcutâneas) durante 21 dias consecutivos, do 15º ao 21º dia receberam uma injeção de catequina (10mg/kg) por via intraperitoneal.

- Grupo CORT + SAL: os animais receberam uma injeção diária de CORT (20mg/kg, via subcutânea.) durante 21 dias, do 15º ao 21º dia receberam uma injeção de solução salina 0,9% por via intraperitoneal.

- Grupo CORT + CAT 10: os animais receberam uma injeção diária de CORT (20mg/kg, via subcutânea) durante 21 dias, do 15º ao 21º dia receberam uma injeção de catequina (10mg/kg) por via intraperitoneal.

Os animais foram pesados uma vez por semana durante o protocolo. Por questão de exaustão e estresse dos animais, os testes comportamentais foram divididos em dois dias. No 20º dia de protocolo todos os animais foram submetidos aos testes comportamentais de placa perfurada e labirinto em cruz elevada e, no 21º dia após a administração das drogas, todos os animais foram submetidos a testes comportamentais de campo aberto, suspensão de cauda e nado forçado, uma parte foi eutanasiada por decapitação e outra parte foi anestesiada e submetida à perfusão transcárdica. Imediatamente após foi realizada coleta e dissecação de áreas cerebrais (córtex pré-frontal, corpo estriado, hipocampo) e as amostras armazenadas em freezer -80°C. O desenho experimental está ilustrado pela figura 6 a seguir.

Figura 6 – Desenho experimental



Fonte: Elaborado por Sofia Amorim Martins, 2023.

Desenho experimental do protocolo realizado e drogas administradas por 21 dias consecutivos e os procedimentos ao final do protocolo, mostrando 4 grupos de animais. Legenda: Tween + Sal: solução de tween 80 e salina; CORT: Corticosterona; CAT: catequina.

4.4 Avaliação dos pesos

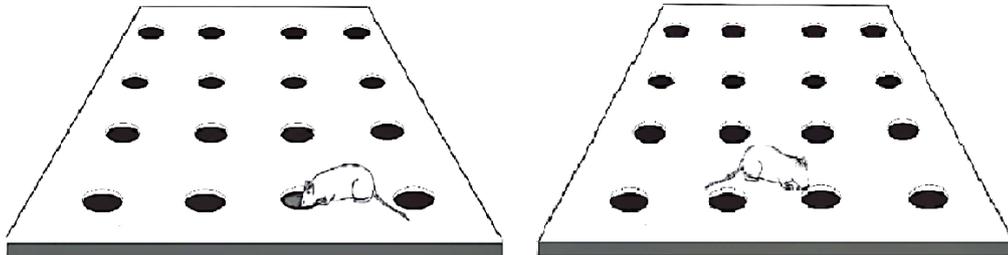
Os animais foram pesados a cada 7 dias, sendo dias 1, 7, 14 e 21 de cada protocolo, em horário fixo para acompanhar o estado de saúde dos animais. Ao final, foi calculada a diferença entre o peso final e inicial (21º dia – 1º dia) e o resultado exposto em média (OLIVEIRA et al., 2022).

4.5 Testes comportamentais

4.5.1 Placa Perfurada

O teste de placa perfurada (TPP) foi conduzido com a finalidade de avaliar o comportamento ansioso-símile de camundongos. O aparato utilizado ilustrado pela figura 7 consiste em uma superfície de acrílico de 20 x 20 cm com 16 orifícios equidistantes. Para cada animal, o número de mergulhos em cada orifício e o tempo de permanência foi registrado durante 5 minutos (CLARK et al., 1971).

Figura 7 – Teste da placa perfurada



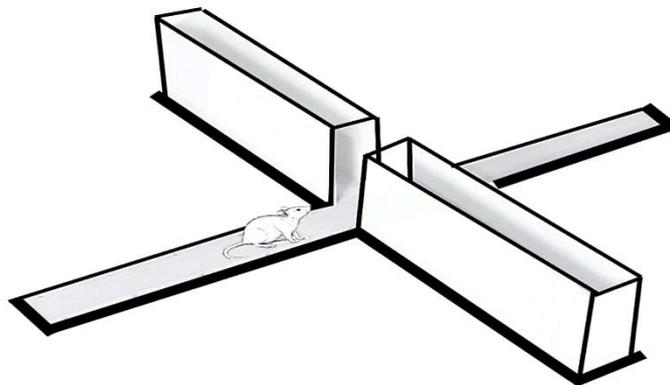
Fonte: Elaborado pelo autor

4.5.2 Labirinto em Cruz Elevada

Teste de labirinto em cruz elevada (LCE) é um modelo muito utilizado para avaliação da atividade ansiolítica de uma substância. LCE, descrito por LISTER, 1987, 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. Os braços abertos e fechados estão conectados por uma plataforma central (5 x 5 cm). A plataforma, as paredes laterais dos braços fechados são confeccionadas em acrílico transparente e o chão em acrílico preto. O aparelho está elevado a uma altura de 45 cm do nível do chão como ilustrado na figura 8. Camundongos foram colocados um por vez, no centro do aparelho com a cabeça voltada para um dos braços

abertos e o seu comportamento observado por 5 minutos, após um minuto de habituação. As medidas comportamentais registradas no LCE foram: número de entradas nos braços abertos (NEBA), número de entradas nos braços fechados (NEBF), tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e tempo de permanência nos braços fechados (TPBF). Compostos ansiolíticos reduzem a aversão do animal para os braços abertos e promovem sua exploração.

Figura 8 - Teste do labirinto em cruz elevada

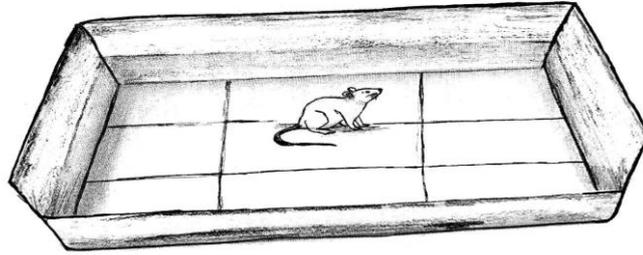


Fonte: Elaborado pelo autor

4.5.3 Campo Aberto

O teste de campo aberto avalia a atividade locomotora e exploratória do animal. Consiste em uma caixa de acrílico (paredes transparentes, 60 × 60 × 45 cm) dividido em nove quadrantes iguais ilustrado na figura 9. Foram contabilizados o número de cruzamentos com as quatro patas (*crossing*), o número de levantamentos (*rearing*) e número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*) executados durante 5 minutos com 1 minuto inicial de adaptação (ARCHER, 1973).

Figura 9 - Teste do campo aberto

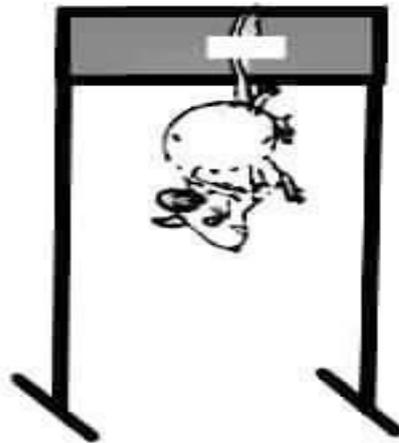


Fonte: Elaborado pelo autor

4.5.4 Teste de suspensão de cauda

Os animais foram suspensos a 50 cm do chão por meio de uma fita fixada a 1 cm da ponta da cauda durante 5 minutos como ilustrado na figura 10. O tempo de imobilidade foi contabilizado durante os 5 minutos e depois analisado. Esse teste é utilizado para *screening* de fármacos antidepressivos (STERU, 1985).

Figura 10 - Teste de suspensão de cauda

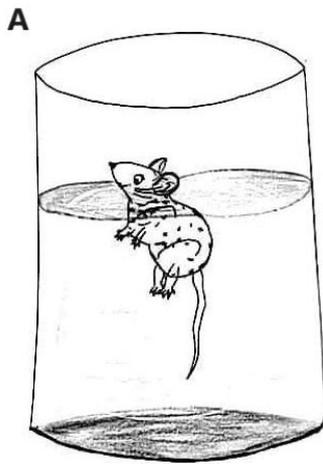


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5.5 Teste de nado forçado

O teste de nado forçado avalia o tempo de imobilidade do animal em um nado forçado, consistindo em um cilindro aberto (22 cm de diâmetro; 50 cm de altura) com 30 cm de água à $25 \pm 1^\circ\text{C}$. O animal foi colocado dentro do cilindro e foram analisados o tempo total de imobilidade (interpretada como o animal repousando na água com velocidade de mínima de movimentação, sem lutar, apenas movimentos necessários para manter a cabeça acima do nível da água), como ilustrado na figura 11, durante o período de cinco minutos (PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977).

Figura 11 - Teste do nado forçado (tempo de imobilidade)



(A) Animal imóvel.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.6 Análise de parâmetros de estresse oxidativo

4.6.1 Avaliação do grau de lipoperoxidação

O grau de lipoperoxidação nas áreas cerebrais foi medido por meio da determinação dos níveis de ácido tiobarbitúrico (TBARS) seguindo o seguinte protocolo: foram preparados os homogenatos das áreas cerebrais a 10% em tampão fosfato de potássio monobásico, 50 mM, pH 7,4 e 63 μL destes, foram adicionados a 100 μL de ácido perclórico 35% em tubos eppendorf, que serão centrifugados a 10000 rpm por 10 minutos a 4°C . Em seguida 150 μL do sobrenadante foram adicionados a 50 μL de ácido tiobarbitúrico 1,2%, em seguida ficaram em banho-maria a 95°C por 30 minutos. Posteriormente, 150 μL da mistura foram adicionados

aos poços da placa e, posteriormente, foi realizada a leitura a 535nm por ELISA. Os resultados foram expressos em μg de TBARS/g de tecido (OHKAWA; OHISHI; YAGI, 1979).

4.6.2 Determinação das concentrações de Nitrito

Para a dosagem dos níveis de nitrito, 100 μL do Reagente de Griess (ácido fosfórico 5%, sulfonilamida 1% em ácido fosfórico 5%, NEED 0,1% e água destilada) foram adicionados a 100 μL do sobrenadante do homogenato e incubados a temperatura ambiente por 10 min (GREEN et al., 1982) A curva padrão foi elaborada com várias concentrações de NaNO_2 (variando de 0,75 a 100 mM) sob as mesmas condições. Os brancos foram preparados pela adição de 100 μL do Reagente de Griess a 100 μL do tampão usado para o homogenato (fosfato de potássio monobásico 50 mM, pH 7,4). A absorbância foi medida em leitor de microplacas (ELISA) em 540 nm, e o resultado expresso em μmol de nitrito/g de tecido.

4.6.3 Determinação das concentrações de Glutathiona Reduzida (GSH)

Os níveis de GSH foram avaliados para estimar defesas endógenas contra o estresse oxidativo. O método é baseado na reação de reagente de Ellman (DTNB), com grupos tiol livres. As áreas do cérebro foram diluídas em tampão de 0,02 M de EDTA (10% p/v) e adicionadas a uma solução de ácido tricloroacético a 50%. Após centrifugação (3000 rpm/15 min), o sobrenadante foi recolhido. As amostras foram misturadas com 0,4 M de tampão tris-HCl, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB. Níveis de GSH foram determinados por espectrofotometria a 412 nm, calculada com base numa curva padrão de glutathiona e expressos como μg de GSH/g de tecido úmido (SEDLAK; LINDSAY, 1968).

4.7 Análise de imuno-histoquímica

4.7.1 Coleta de tecido

Para análise histológica os camundongos foram eutanasiados com cetamina (90 mg/kg) e xilazina (15 mg/kg) via intraperitoneal. A caixa torácica foi cortada longitudinalmente expondo o mediastino. Um scalp n° 21 foi inserido no ventrículo esquerdo do coração. Em seguida, os animais foram transcardialmente perfundidos com 0,9% de soro fisiológico (cerca de 60 mL) para lavagem vascular, e posteriormente, com 60 mL de uma solução de 4% de paraformaldeído (PFA) em soro fisiológico. Os cérebros foram cuidadosamente coletados, pós-fixados por 24h na mesma solução PFA 4% a 4 °C, e depois crioprotetidos em 30% de sacarose diluída em PBS (pH 7.4) por 72 h. Os cérebros foram cortados em um criostat (Leica, Wetzlar, Alemanha) em seções coronais de 10 μm , que foram armazenadas em crioprotetores a -20 °C para uso posterior.

4.7.2 Imunohistoquímica para expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS).

Ensaio imunohistoquímico para expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS) no córtex pré-frontal de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzida por corticosterona. Para isso, utilizou-se o método estreptavidina-biotina-peroxidase. As seções de 10µm do córtex pré-frontal foram imersas em tampão citrato de 0,1 M (pH = 6) sob aquecimento de micro-ondas de 18 min, para recuperação de antígeno. Após o resfriamento à temperatura ambiente por 20 minutos, as seções foram lavadas com uma solução tamponada com fosfato, seguida por um bloqueio de 15 min com uma solução H₂O₂ a 3%. As seções foram incubadas durante a noite (4°C) com os anticorpos primários (anti-GFAP e anti-INOS)(Sigma-Aldrich, MO, EUA) e diluídas na PBS, de acordo com as instruções do fabricante. No dia seguinte, as seções foram lavadas em PBS e incubadas por 30 minutos com o anticorpo de coelho biotilado secundário (antiIgG), também diluído em PBS (diluição de 1:200). Após a lavagem na PBS, as seções foram incubadas por 30 min com o complexo conjugado streptoavidin-peroxidase (ABC Vectastain® complex, VectorLaboratories, Burlingame, CA, USA). Após outra lavagem com PBS, as seções foram coradas com 3,3 do cromôgeno diaminobenzidina-peróxido (DAB). As fotomicrografias foram feitas pelo microscópio (Nikon, Japão) em ampliação de 4x para análises, e os dados foram semi-quantificados (como densidades ópticas relativas) com o software Image J, NIH, USA (HSU; RAINE; FANGER, 1981).

4.8. Análise estatística

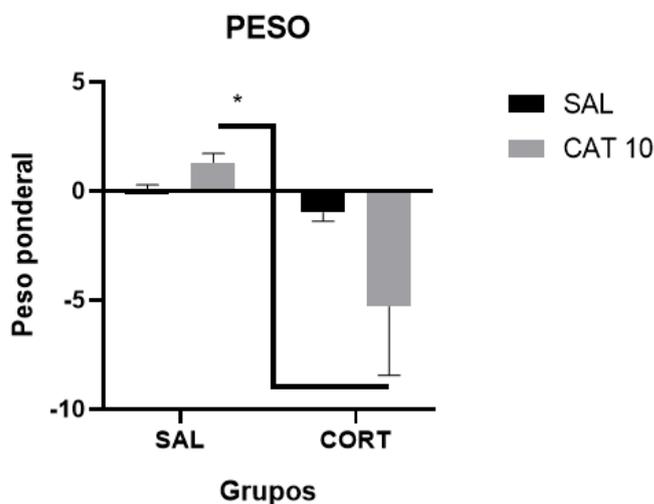
A análise estatística dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism 8.1 San Diego Califórnia, EUA. Os resultados foram comparados por análise de variância de duas vias seguido pelo teste de *Tukey (post hoc test)* para comparações múltiplas. Os fatores utilizados na análise foram “modelo de corticosterona” e “tratamento”. Para todas as análises, o nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Peso dos animais

Na medida de peso ponderal e análise estatística, foi possível observar efeito no fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 36) = 5,743$; $P = 0,0219$], mas não houve efeito no fator “tratamento” [$F(1, 36) = 0,9309$; $P = 0,3411$] bem como na interação entre eles [$F(1, 36) = 2,930$; $P = 0,0955$]. No teste de *post hoc*, houve diminuição do peso do grupo CORT + CAT 10 em comparação com o grupo SAL + CAT 10 ($P = 0,0304$) representado pela figura 12.

Figura 12 – Média ponderal do peso dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



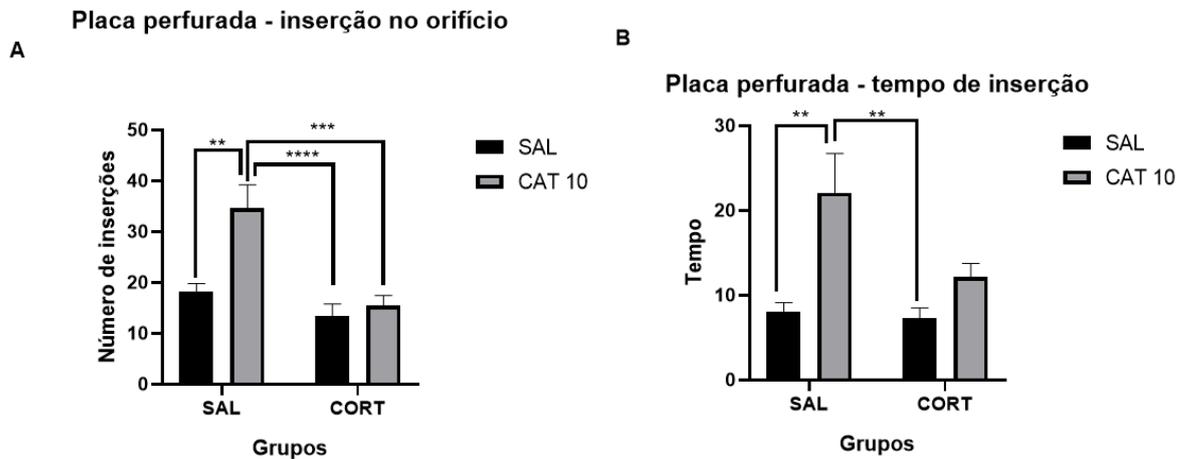
Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, recebem também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). Os camundongos foram pesados no primeiro e último dia e feito a diferença como média ponderal. Cada barra representa a média \pm EPM ($n=7-10$). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

5.2 Teste da placa perfurada

Na análise da anova para o número de inserções da cabeça nos orifícios, foi observado significativo efeito do fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 32) = 15,19$; $P = 0,0005$] e do “tratamento” [$F(1, 32) = 8,962$; $P = 0,0053$], com interação entre os fatores [$F(1, 32) = 5,463$; $P = 0,0258$]. No teste *post hoc*, foi observado aumento do número de inserções da cabeça no grupo SAL + CAT 10 quando comparado ao grupo SAL + SAL ($P = 0,0024$), CORT + SAL ($P < 0,0001$) e CORT + CAT 10 ($P = 0,0009$).

Em relação ao tempo de inserção nos orifícios, foi observado significância somente no fator “tratamento” [F (1, 32) = 11,12; P = 0,0022], sem nenhum efeito no fator interação [F (1, 32) = 2,622; P = 0,1152] e no “modelo de corticosterona” [F (1, 32) = 3,635; P = 0,0656]. No teste *post hoc*, o grupo SAL + CAT 10 aumentou o tempo quando comparado ao grupo SAL + SAL (P = 0,0051) e CORT + SAL (P = 0,0022). Os dados mencionados estão representados pela figura 13.

Figura 13 – Número de inserções da cabeça e tempo de permanência nos orifícios circulares no Teste de Placa Perfurada dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



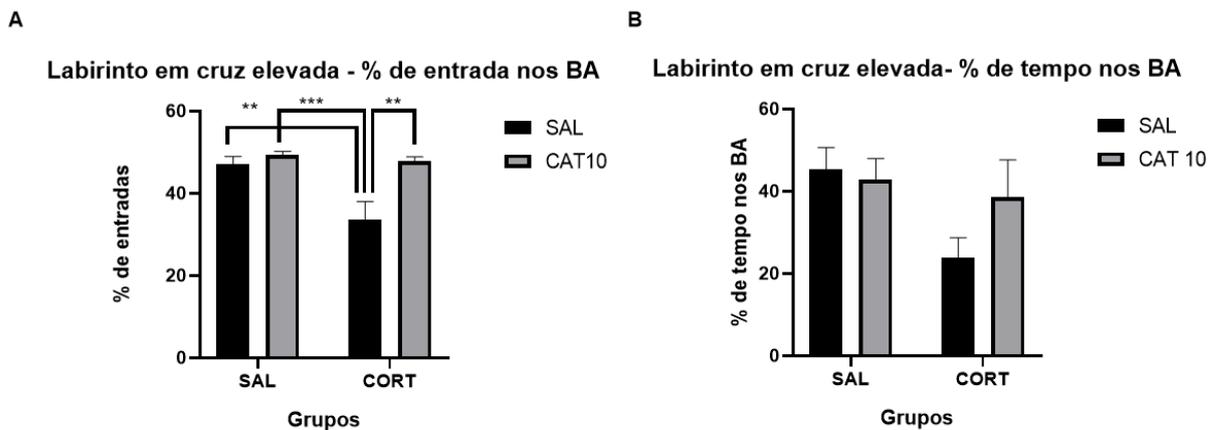
Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15° ao 21° dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). No 20° dia os camundongos foram submetidos ao teste de placa perfurada após a administração. No teste de placa perfurada foram avaliados o número de inserções da cabeça nos orifícios (A) e tempo de permanência nos orifícios (B). Cada barra representa a média ± EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, ** P<0,01; *** P<0,001; **** p<0,0001. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

5.3 Teste do labirinto em cruz elevada

Nesse teste, a análise da porcentagem de entradas nos braços abertos mostrou efeito significativo do fator “modelo de corticosterona” [F (1, 32) = 7,403; P = 0,0104] e “tratamento” [F (1, 32) = 8,932; P = 0,0053], bem como da interação entre eles [F (1, 32) = 4,695; P = 0,0378]. No teste de *post hoc*, foi observada uma redução da porcentagem de entradas nos braços abertos do grupo CORT + SAL quando comprado aos grupos SAL + SAL (P = 0,0058) e SAL + CAT 10 (P = 0,0008). Contudo, esse efeito foi revertido no grupo CORT + CAT 10 (P = 0,0068) em relação ao grupo CORT + SAL.

Em relação à porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos, foi observado efeito significativo no fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 32) = 4,715$; $P = 0,0374$], sem nenhum efeito no fator interação [$F(1, 32) = 2,128$; $P = 0,1543$] e “tratamento” [$F(1, 32) = 1,027$; $P = 0,3185$]. Pelo teste de *post hoc*, não houve nenhuma diferença entre os grupos estudados. Os dados mencionados estão representados na figura 14.

Figura 14 – Porcentagem de entradas e tempo de permanência nos braços abertos no Teste de Labirinto em Cruz Elevada dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). No 20º dia os camundongos foram submetidos ao teste de labirinto em cruz elevada. Foram avaliados a porcentagem do número de entradas (A) e tempo de permanência (B) nos braços abertos. Cada barra representa a média \pm EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

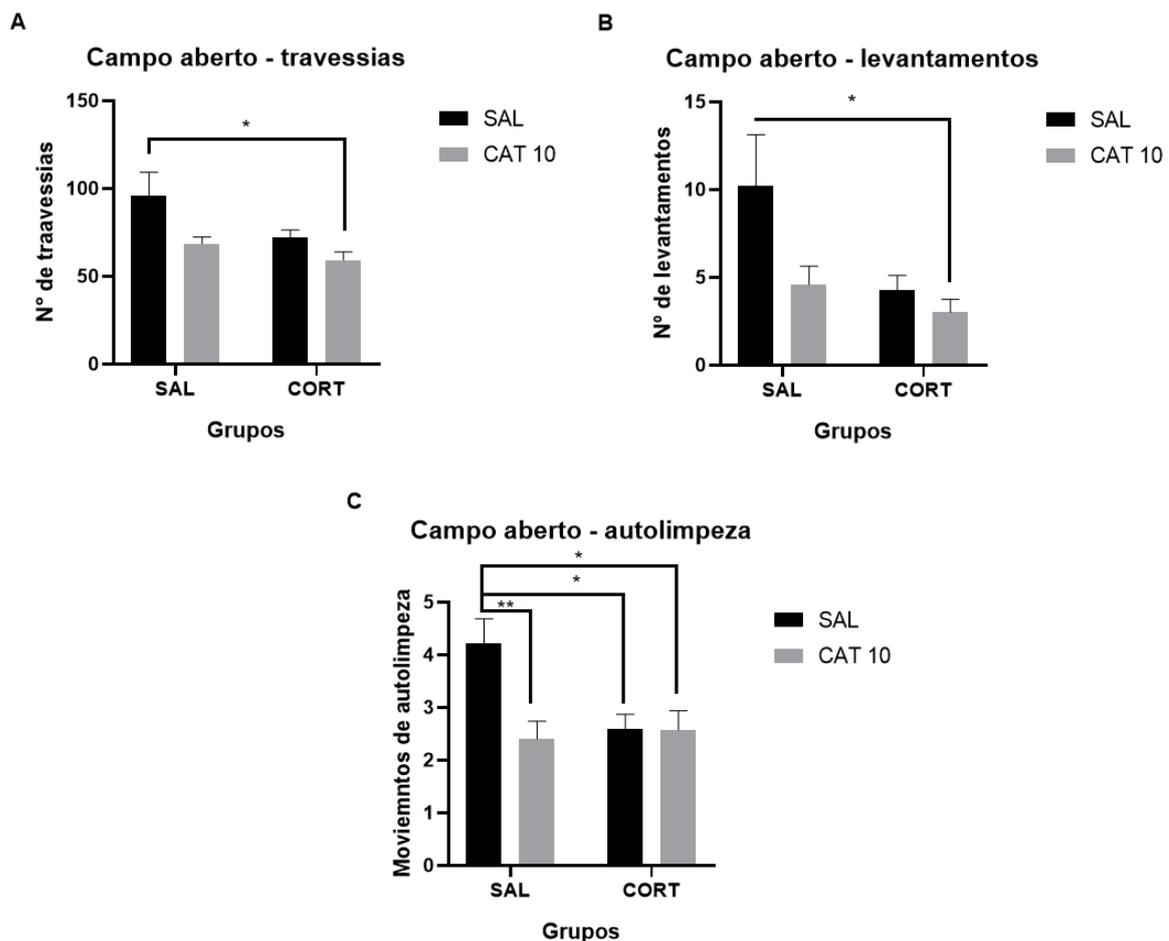
5.4 Campo aberto

Na análise da anova para o número de travessias, foi observado significativo efeito do “modelo de corticosterona” [$F(1,32) = 4,611$; $P = 0,0394$] e do “tratamento” [$F(1, 32) = 6,611$; $P = 0,0150$], mas não houve interação entre eles [$F(1, 32) = 0,8705$; $P = 0,3578$]. No teste *post hoc*, foi observada redução no número de travessias (*crossing*) do grupo CORT + CAT 10 em relação ao grupo SAL + SAL ($P = 0,0174$).

No que diz respeito ao número de levantamentos (*rearing*), houve efeito do “modelo de corticosterona” [$F(1, 32) = 5,061$; $P = 0,0315$] e “tratamento” [$F(1, 32) = 4,286$; $P = 0,0466$], mas não houve interações entre eles [$F(1, 32) = 1,671$; $P = 0,2054$]. Pelo teste de *post hoc*, somente foi observado uma redução do número de levantamentos do CORT + CAT 10 em relação ao grupo SAL+ SAL ($P = 0,0332$).

Em relação ao número de movimentos de autolimpeza (*grooming*), foi observado efeito na interação entre os fatores “modelo de corticosterona” e “tratamento” [F (1, 32) = 5,957; P = 0,0204], com significativo efeito no grupo "tratamento" [F (1, 32) = 6,342; P = 0,0170]. No teste de *post hoc*, houve redução no número de *grooming* dos grupos SAL + CAT 10 (P = 0,0051), CORT + SAL (P = 0,0142), CORT+ CAT 10 (0,0252) quando comparados ao grupo SAL + SAL (P < 0,001). Todos os dados mencionados estão representados na figura 15.

Figura 15 – Número de travessias, levantamentos e movimentos de autolimpeza no Teste de Campo Aberto dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina

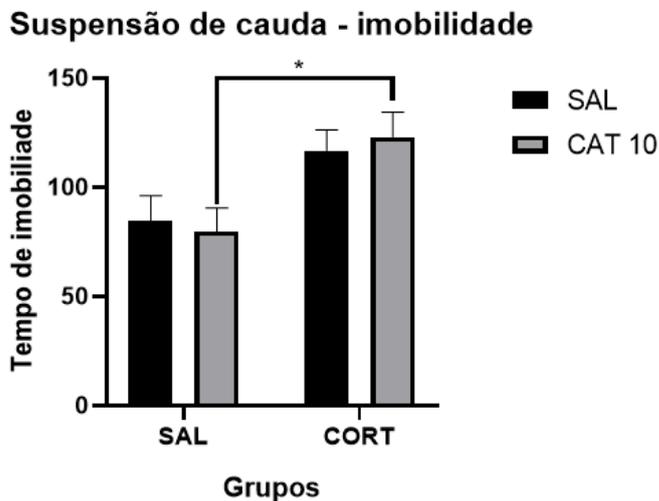


Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). No 21º dia os animais foram submetidos ao teste de campo aberto. Foram avaliados o número de travessias (A), número de levantamentos (B) e o número de movimentos de autolimpeza (C). Cada barra representa a média ± EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * P<0,05; ** P<0,01. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

5.5 Teste de suspensão de cauda

No teste de suspensão de cauda, somente o “modelo de corticosterona” foi significativo [F (1, 31) = 12,10; P = 0,0015], sem nenhum efeito no fator interação [F (1, 31) = 0,2589; P = 0,6145] e no “tratamento” [F (1, 31) = 0,004027; P = 0,9498]. No teste de *post hoc*, houve aumento do tempo de imobilidade do grupo CORT + CAT 10 em relação ao grupo SAL + CAT 10 (P = 0,0443) representado na figura 16.

Figura 16 – Avaliação do tempo de imobilidade no Teste de Suspensão de Cauda dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina

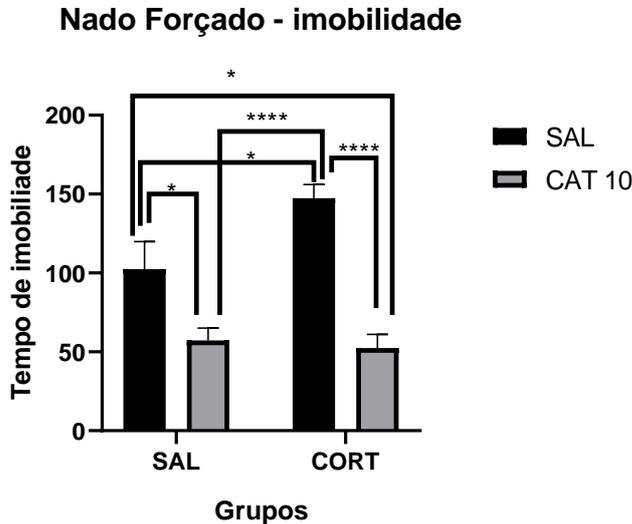


Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). No 21º dia os animais foram submetidos ao teste de suspensão de cauda, em que foi avaliado o tempo de imobilidade. Cada barra representa a média ± EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * P<0,05. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

5.6 Teste de nado forçado

No tempo de imobilidade, houve efeito na interação entre os fatores “modelo de corticosterona” e “tratamento” [F (1, 32) = 4,636; P = 0,0390], com significativo efeito no grupo “tratamento” [F (1, 32) = 36,86; P < 0,0001]. Pelo teste *post hoc*, foi observado aumento do tempo de imobilidade no grupo CORT + SAL em relação ao grupo SAL + SAL (p = 0,0359) e SAL + CAT 10 (P < 0,0001). Além disso, foi observado uma reversão deste efeito no tempo de imobilidade do grupo e CORT + CAT 10 (P < 0,0001) quando comparados ao grupo CORT + SAL. Esse resultado está representado na figura 17.

Figura 17 - Avaliação do tempo de imobilidade no Teste de Nado Forçado dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). No 21º dia os animais foram submetidos ao teste de nado forçado, em foi avaliado o tempo de imobilidade. Cada barra representa a média \pm EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$; **** $p < 0,0001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

5.7 Determinação do grau de peroxidação lipídica

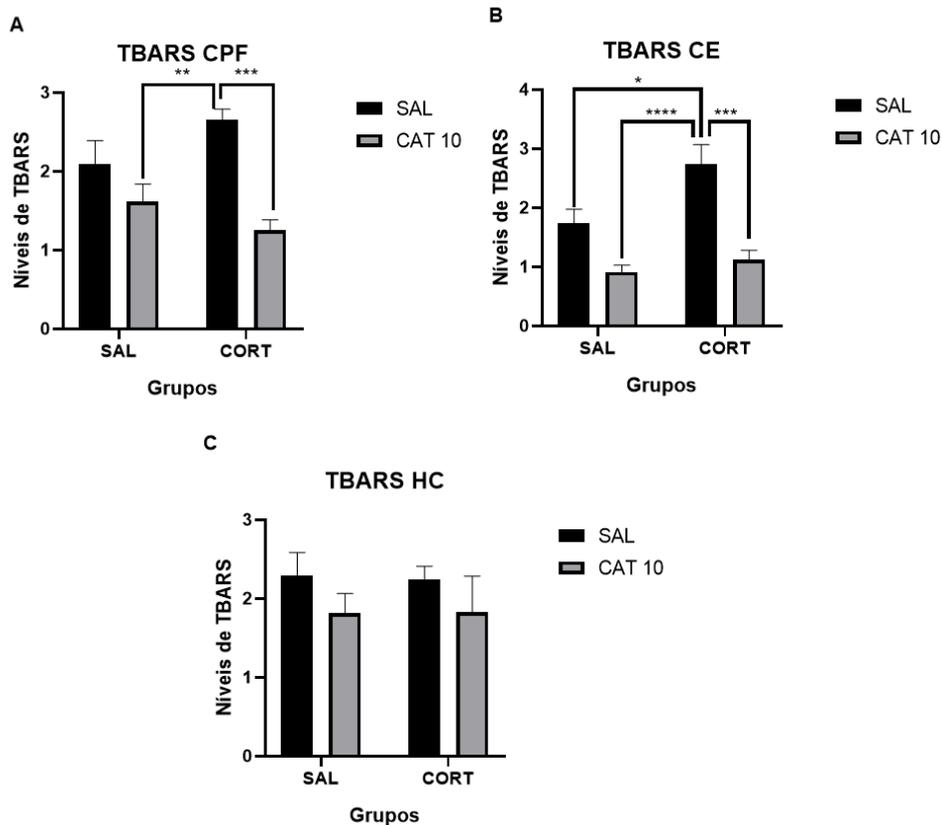
Pela análise desse teste nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo, foi possível observar que na área do córtex pré-frontal houve efeito na interação entre os fatores “modelo de corticosterona” e “tratamento” [$F(1, 31) = 4,437$; $P = 0,0434$], com significativo efeito no grupo “tratamento” [$F(1, 31) = 18,49$; $P = 0,0002$]. No teste de *post hoc*, foi observado aumento dos níveis de TBARS no grupo CORT + SAL, sendo esse efeito revertido pela catequina (CORT + CAT 10) ($P = 0,0008$). Também foi observado uma diferença entre o grupo SAL + CAT 10 ($P = 0,0072$) quando comparado ao grupo CORT + SAL.

No corpo estriado, houve um efeito no fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 32) = 6,375$ / $P = 0,0167$] e “tratamento” [$F(1, 32) = 26,46$; $P < 0,0001$], sem interação entre eles [$F(1, 32) = 2,765$; $P = 0,1061$]. Pelo teste de *post hoc*, o grupo CORT + SAL aumentou os níveis de TBARS quando comparado com o grupo SAL + SAL ($P = 0,0214$), bem como com o

grupo SAL + CAT 10 ($P < 0,0001$), sendo esse efeito revertido pela catequina (CORT + CAT 10) ($P = 0,0003$).

Em relação ao hipocampo, não houve nenhum efeito nos fatores interação [$F(1, 31) = 0,01183 / P = 0,9141$], “modelo de corticosterona” [$F(1, 31) = 0,003772; P = 0,9514$] e “tratamento” [$F(1, 31) = 2,573; P = 0,1189$], bem como pelo teste de *post hoc*. Os dados estão representados na figura 18.

Figura 18 – Avaliação dos níveis de reação ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15° ao 21° dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). Imediatamente após a última administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais e, em seguida, eutanasiados para dissecação do córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo, o qual foi utilizado para determinação dos níveis de ácido tiobarbitúrico no teste TBARS nas três áreas cerebrais (CPF, CE, HC representado por A, B e C, respectivamente). Cada barra representa a média \pm EPM ($n=7-10$). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $p < 0,0001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

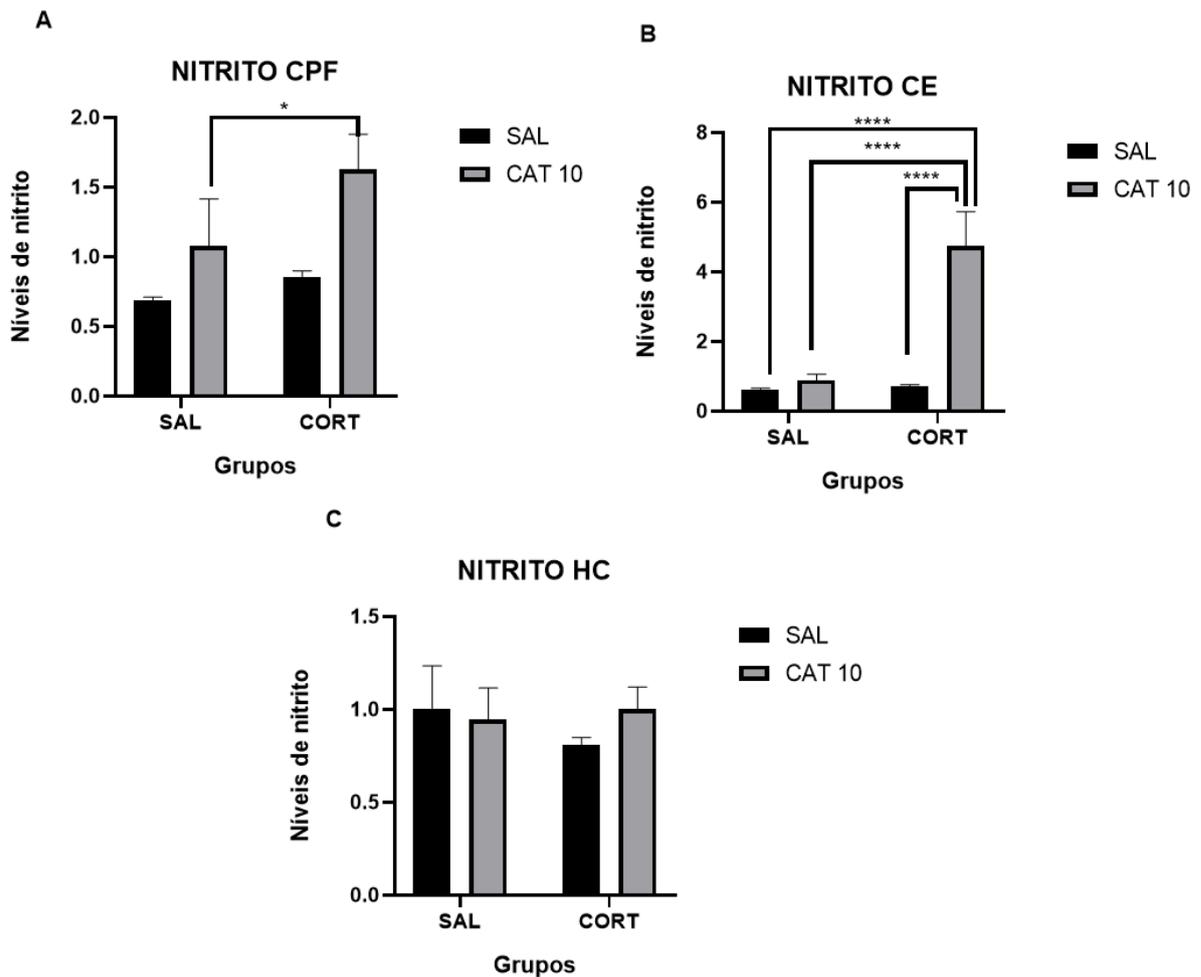
5.8 Determinação dos níveis de Nitrito

Na área de córtex pré-frontal, houve um efeito somente fator “tratamento” [F (1, 31) = 7,073; P = 0,0123], sem nenhuma interação entre os fatores [F (1, 31) = 0,7447; P = 0,3948], e no “modelo de corticosterona” [F (1, 31) = 2,730; P = 0,1086]. Pelo teste de *post hoc*, foi observado aumento dos níveis de nitrito do grupo CORT + CAT 10 em comparação com o grupo catequina sozinho (SAL + CAT 10) (P = 0,0387).

Na área de corpo estriado, houve efeito no fator “modelo de corticosterona” [F (1, 32) = 24,74; P < 0,0001] e “tratamento” [F (1, 32) = 29,05; P < 0,0001], bem como interação entre eles [F (1, 32) = 22,42; P < 0,0001]. Pelo teste de *post hoc*, o grupo CORT + CAT 10 aumentou os níveis de nitrito em comparação com todos os outros grupos [SAL + SAL (P < 0,0001), SAL + CAT 10 (P < 0,0001), CORT + SAL (P < 0,0001)].

Na área do hipocampo, não houve nenhum efeito nos fatores interação [F (1, 32) = 0,6411; P = 0,4292], “modelo de corticosterona” [F (1, 32) = 0,2012; P = 0,6567] e “tratamento” [F (1, 32) = 0,1786; P = 0,6754], bem como pelo teste de *post hoc*. Os dados estão representados na figura 19.

Figura 19- Avaliação dos níveis de nitrito dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). Imediatamente após a última administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais e, em seguida, eutanasiados para dissecação do córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo, o qual foi utilizado para determinação dos níveis de nitrito nas três áreas cerebrais (CPF, CE, HC representado por A, B e C, respectivamente). Cada barra representa a média \pm EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$; **** $p < 0,0001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

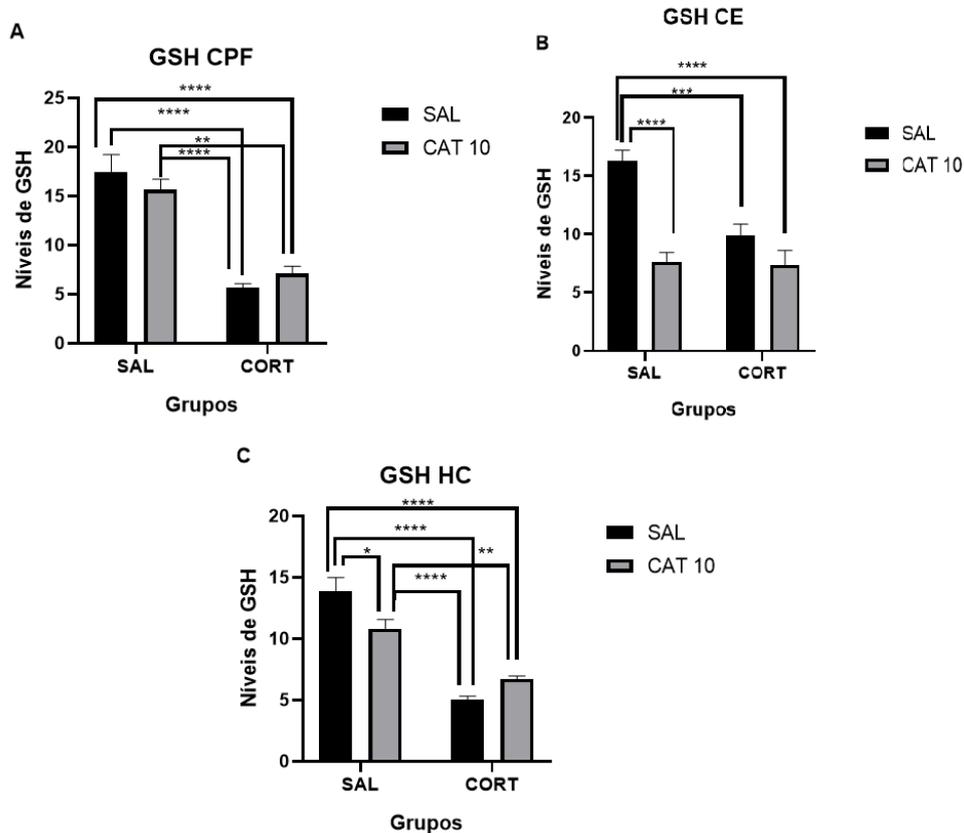
5.9 Determinação dos níveis de Glutathiona Reduzida (GSH)

Pela análise desse teste, no córtex pré-frontal foi possível observar efeito no fator “modelo de corticosterona” [F (1, 31) = 78,93; P < 0,0001], mas sem efeito no “tratamento” [F (1, 31) = 0,03006; P = 0,8635] e interação [F (1, 31) = 1,939; P = 0,1737]. Pelo *post hoc*, foi possível observar que os grupos tratados com CORT (CORT + SAL ou CORT + CAT 10) reduziram os níveis de GSH em relação aos grupos SAL + SAL (P < 0,0001, P < 0,0001) e SAL + CAT 10 (P < 0,0001, P = 0,0001), respectivamente.

Na área de corpo estriado, foi possível observar efeito no fator “modelo de corticosterona” [F (1, 31) = 11,44; P = 0,0020] e “tratamento” [F (1, 31) = 32,34; P < 0,0001], bem como na interação entre eles [F (1, 31) = 9,707; P = 0,0039]. Pelo *post hoc*, foi observada uma redução dos níveis de GSH nos grupos SAL + CAT 10 (P < 0,0001), CORT + SAL (P = 0,0002) e CORT + CAT 10 (P < 0,0001) comparados ao grupo SAL + SAL.

No hipocampo, foi possível observar efeito na interação dos fatores [F (1, 31) = 10,10; P = 0,0034] e no “modelo de corticosterona [F (1, 31) = 75,17; P < 0,0001], mas não no fator “tratamento” [F (1, 31) = 0,8363; P = 0,3675]. Pelo *post hoc*, foi possível observar que houve redução nos níveis de GSH em todos os grupos SAL + CAT 10 (P = 0,0214), CORT + SAL (P < 0,0001) e CORT + CAT 10 (P < 0,0001) em relação ao grupo SAL + SAL. Efeito semelhante foi observado no grupo SAL + CAT 10 em comparação ao grupo CORT + SAL (P < 0,0001) e CORT + CAT 10 (P = 0,0047). Os dados estão representados na figura 20.

Figura 20 - Avaliação dos níveis de glutatona reduzida dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). Imediatamente após a última administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais e, em seguida, eutanasiados para dissecação do córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo, o qual foi utilizado para determinação dos níveis de GSH nas três áreas cerebrais (CPF, CE, HC representado por A, B e C, respectivamente). Cada barra representa a média \pm EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $p < 0,0001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

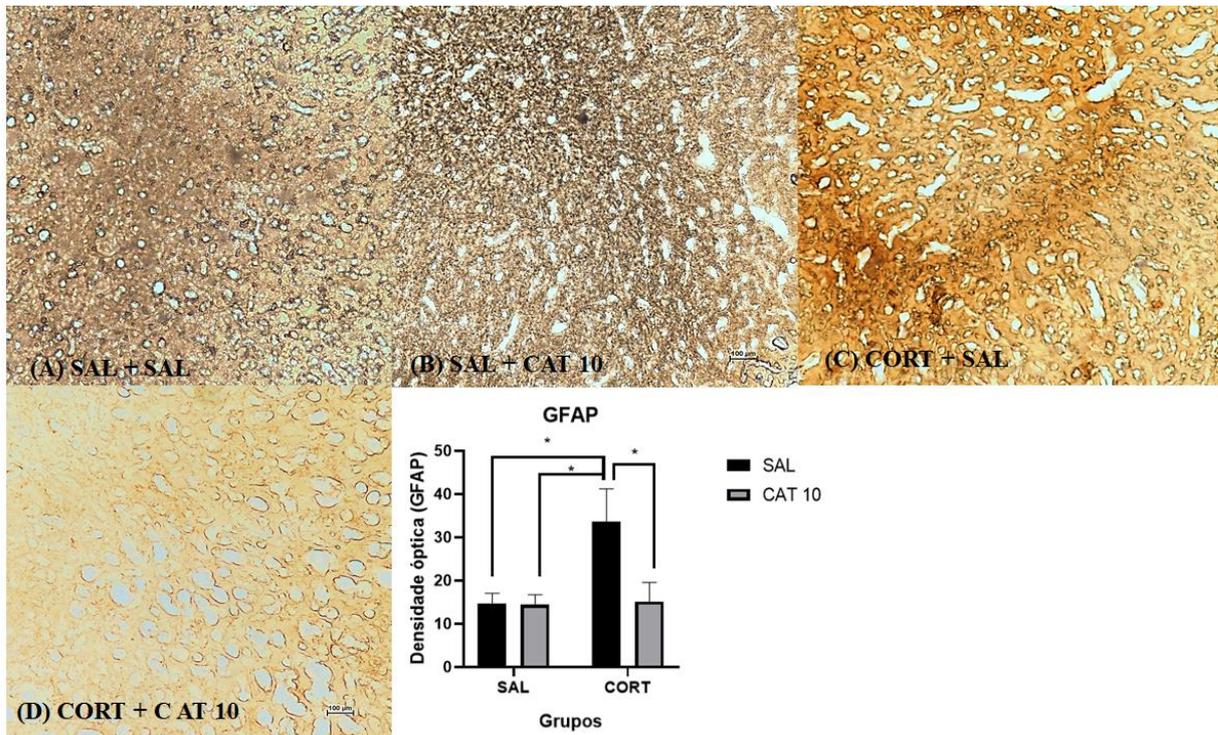
5.10 Iminohistoquímica de GFAP e INOS

Pela análise da GFAP, foi possível observar efeito no fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 18) = 5,009$; $P = 0,0381$] e “tratamento” [$F(1, 18) = 4,420$; $P = 0,0499$], mas não houve interação entre eles. Pelo teste de *post hoc*, houve aumento da marcação da densidade do grupo CORT + SAL em comparação com o grupo SAL + SAL ($P = 0,0405$) e SAL + CAT 10 ($P = 0,0236$), sendo observado um efeito de reversão da corticosterona na presença da

catequina (CORT + CAT 10) ($P = 0,0488$). As imagens e os dados estão representados na figura 21.

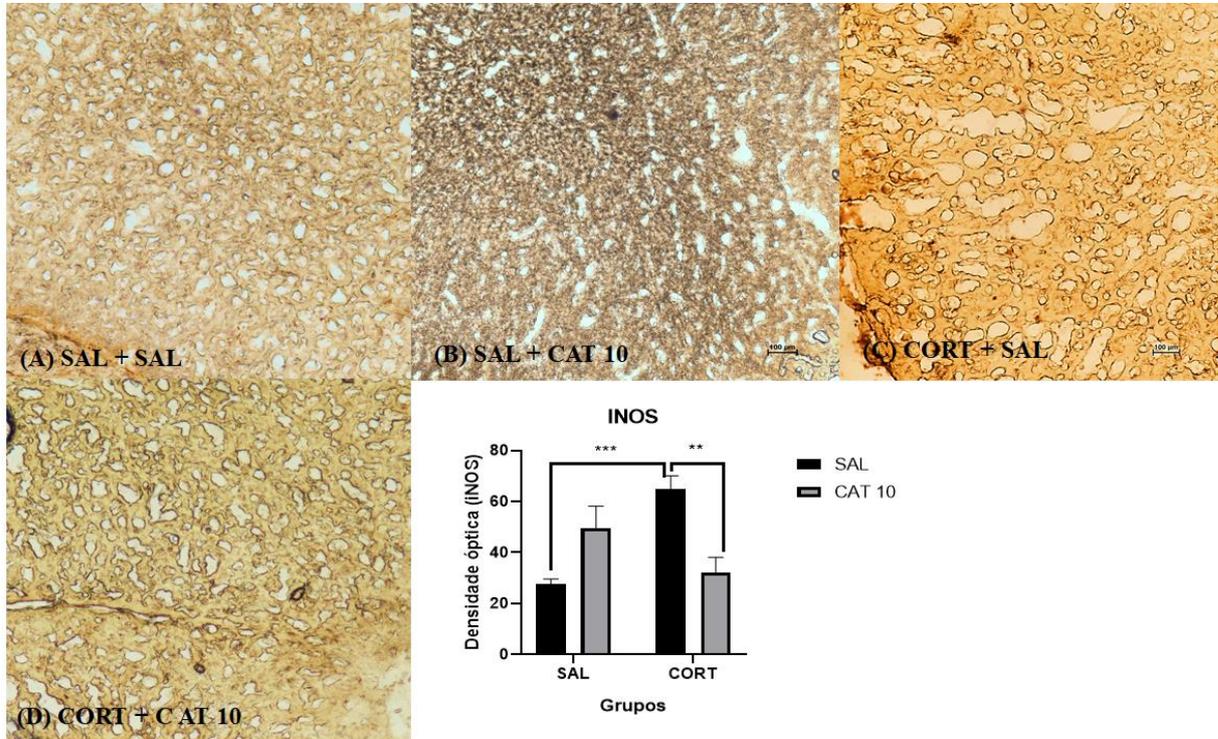
Com relação à marcação de inflamação por INOS, houve efeito no fator interação [$F(1, 29) = 21,25$; $P < 0,0001$], mas sem efeito no fator “modelo de corticosterona” [$F(1, 29) = 2,895$; $P = 0,0995$] e “tratamento” [$F(1, 29) = 0,8225$; $P = 0,3719$]. Pelo teste de *post hoc*, o grupo CORT + SAL aumentou a marcação de densidade em comparação ao grupo SAL + SAL ($P = 0,0007$), sendo esse efeito revertido pela catequina no grupo CORT + CAT 10 ($P = 0,0024$). As imagens e os dados estão representados na figura 22.

Figura 21 - Fotomicrografias (4x) de imuno-histoquímica para GFAP no córtex pré-frontal dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). A área de córtex pré-frontal foi coletada após perfusão dos animais, foram feitas imagens de microscopia óptica em ampliação de 4x da marcação de densidade de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) representado por (A) SAL + SAL, (B) SAL + CAT 10, (C) CORT + SAL e (D) CORT + CAT 10. Cada barra do gráfico representa a média \pm EPM ($n=7-10$). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, * $P < 0,05$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

Figura 22 – Fotomicrografias (4x) de imuno-histoquímica para INOS no córtex pré-frontal dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido por administração crônica de corticosterona e tratados com catequina



Os animais receberam CORT (20 mg/kg, sc) durante 21 dias. Do 15º ao 21º dia de tratamento, receberam também SAL 0,9% ou CAT (10mg/kg via IP). A área de córtex pré-frontal foi coletada após perfusão dos animais, foram feitas imagens de microscopia óptica em ampliação de 4x da marcação de densidade de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) representado por (A) SAL + SAL, (B) SAL + CAT 10, (C) CORT + SAL e (D) CORT + CAT 10. Cada barra do gráfico representa a média \pm EPM (n=7-10). A análise dos resultados foi feita através da ANOVA de duas vias seguida pelo teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Na figura, ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Abreviações: SAL – solução salina; CAT 10 – catequina; CORT – corticosterona.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foram investigados os efeitos da catequina, um polifenol de origem vegetal, sobre alterações comportamentais e neuroquímicas no modelo de depressão induzido por corticosterona. Os resultados deste trabalho mostraram que o modelo de depressão-símile induzido por corticosterona foi eficaz apresentando redução da porcentagem de entradas nos braços abertos no teste de labirinto em cruz elevada, aumento no tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda e nado forçado conforme estudo de Oliveira et al. (2017), bem como com alterações no sistema oxidativo verificado pelo aumento nos níveis de TBARS, nitrito e redução dos níveis da enzima glutatona reduzida. Além disso, foi possível observar a superexpressão da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e o aumento da inflamação por óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (CRYAN; HOLMES, 2005). A administração somente da catequina melhorou a exploração dos animais nos testes de placa perfurada e labirinto em cruz elevada. A catequina foi capaz de reverter o efeito da corticosterona no teste de nado forçado, nos níveis de TBARS nas áreas de córtex pré-frontal e corpo estriado, bem como reverteu a superexpressão de GFAP na área do córtex pré-frontal e inflamação por marcação de INOS.

Na avaliação do peso corporal não foi verificada alteração de peso no grupo “modelo de corticosterona”. Nosso resultado está em desacordo com os achados de OLIVEIRA et al., (2022), que utilizaram camundongos sem condicionamento específico, podendo isso ter implicações sobre o peso dos animais. Vale salientar que em humanos com o quadro de depressão, a alteração do peso pode variar por ganho e/ou redução, sendo esse achado individualizado para cada paciente (WHO, 2023). Um resultado não esperado foi a redução do peso no grupo CORT + CAT 10 quando comparado com o grupo somente com a catequina (SAL + CAT 10), isso pode ter acontecido pelo metabolismo da catequina na presença da corticosterona ou por efeito irritante da catequina. Em um trabalho realizado por Lee e col. (2013), a catequina reverteu a redução no ganho de peso, em que os ratos tratados com catequina 20mg/kg e 40mg/kg aumentaram de peso no modelo de corticosterona. Um estudo com formulação de catequinas do chá verde em altas doses por 28 dias provocou perda de peso acentuada em ratos, este achado foi associado às propriedades termogênicas e/ou à presença de cafeína no extrato (CHENGELIS, 2008).

A perda de peso é um ponto a se considerar, pois foi feito um primeiro protocolo cujo grupo tratamento ficou muito debilitado, não resultando no N amostral necessário. A catequina na dose de 50mg/kg baseada no estudo de Reinheimer et al. (2020), cujo estudo realizou administração de catequina via intraperitoneal em modelo de distúrbio de mastigação

por reserpina, pareceu ser irritativa no esôfago dos animais SPF quando administrada por via oral, provocando possível pneumonia.

Nos testes de avaliação do comportamento de ansiedade, o primeiro teste realizado foi o teste de placa perfurada, em que foi observado um efeito ansiolítico da catequina sozinha e sendo este efeito perdido na associação com a corticosterona. Podemos sugerir que a perda do efeito ansiolítico da catequina poderia estar relacionada com o seu metabolismo na presença da corticosterona. No segundo teste realizado (teste de labirinto em cruz elevada), a catequina foi capaz de reverter o comportamento ansiogênico induzido pelo modelo de corticosterona, mostrando assim o seu potencial efeito ansiolítico. Entretanto, vale salientar que a corticosterona somente apresentou efeito ansiogênico no teste de labirinto em cruz elevada.

O modelo de depressão não induziu alterações significativas no teste de campo aberto, efeito semelhante foi encontrado no estudo de Silva et al. (2013), indicando que a administração de corticosterona não interfere na atividade locomotora e exploratória do animal. A literatura é inconclusiva quanto ao significado dos parâmetros do número de travessias, levantamentos e movimentos de autolimpeza no teste de campo aberto (STURMAN; GERMAIN; BOHACEK, 2018; ROSSO et al., 2022). Contudo, os nossos resultados mostram que o modelo de depressão por corticosterona reduziu o movimento de autolimpeza e a catequina não foi capaz de reverter esse achado.

Em relação ao teste de suspensão de cauda, os resultados estatísticos mostraram que a corticosterona não foi eficaz como modelo de depressão. Contudo, a catequina quando associada a corticosterona causou um efeito depressor comparado com a catequina sozinha, mostrando assim que neste modelo a catequina não reverte o efeito da corticosterona. Por outro lado, no teste de nado forçado considerado o “padrão ouro” para o estudo de substâncias com ação antidepressiva, o modelo de corticosterona foi eficaz para indução de depressão nos camundongos, sendo esse efeito revertido pela associação com a catequina. Vale salientar que a catequina sozinha também diminui o tempo de imobilidade mostrando assim um efeito antidepressivo. Concordando com os nossos resultados, várias pesquisas na literatura demonstram que a catequina sintética ou isolada de extratos é capaz de reverter o tempo de imobilidade no teste em várias espécies de roedores (LEE et al., 2013; EL-AKHAL et al., 2021; RAI et al., 2019).

Esses efeitos comportamentais da catequina no sistema nervoso central podem estar embasados em uma modulação do hipotálamo na liberação de hormônio liberador de corticotrofina e do sistema noradrenérgico com diminuição dos níveis de corticosterona como

mostrado por Lee et al. (2013), bem como podem estar relacionados com a ação antioxidante de enzimas, atenuando o estresse oxidativo (PARVEZ et al., 2006; LI et al., 2020; EL-AKHAL et al., 2021). No entanto, a ação da catequina também pode estar relacionada com outras vias de modulação, como sistema de monoaminas; ou alteração de proteínas neuroprotetoras no cérebro. Ainda não foi elucidado exatamente quais vias e a principal delas que a catequina possa atuar (RAI et al., 2019).

Há décadas vem se estudando uma forte correlação entre depressão e estresse nitro-oxidativo, assim nós resolvemos analisar o estresse nitro-oxidativo através dos testes de TBARS, nitrito e GSH nas áreas cerebrais do córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo.

Vários estudos com modelo de depressão por corticosterona demonstram que este induz desequilíbrio oxidativo caracterizado por aumento nos níveis da reação ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), ao qual indica o nível de peroxidação lipídica que causa danos ao tecido biológico; redução nos níveis de glutathione peroxidase, enzima antioxidante, bem como aumento nos níveis de nitrito (reação ao óxido nítrico) (GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2015; CAMARGO et al., 2018; KV et al., 2018; DALMAGRO et al., 2020).

Shahid et al. (2016), verificaram a ação antioxidante da catequina (20mg/kg) em pré-tratamento por 7 dias contra toxicidade pulmonar, demonstrando redução dos níveis de TBARS, bem como redução na expressão de NF- κ B, IL-6, TNF- α , COX-2 e Caspase-3.

O resultado do presente estudo mostrou que a catequina foi capaz de reverter o aumento nos níveis de TBARS causado pelo modelo de depressão induzido por corticosterona no córtex pré-frontal e corpo estriado. Nossos resultados estão de acordo com estudo anterior Rai et al. (2019) que utilizou modelo de estresse crônico e dose de catequina de 50 mg/kg. Segundo HOSNY; ROSAZZA, (2002), essa redução dos níveis de TBARS pela catequina parece estar embasada na atividade quelante de ferro exercida pela catequina, em que ela oferece eliminação de superóxido e propriedades de redução de peroxidação lipídica pelas suas características estruturais (grupo catecol no anel B e um grupo hidroxil na posição C3 no anel C).

Em relação aos níveis de GSH, o modelo de depressão por corticosterona foi eficaz nas três áreas estudadas, reduzindo os níveis de GSH. No entanto, a catequina não reverteu esse efeito, contrastando com os estudos citados no teste de TBARS. Esse resultado sugere que a catequina atue via peroxidação lipídica e não pela via da glutathione peroxidase no nosso protocolo de estudo. Contudo, em outros estudos cujos protocolos foram diferentes do nosso, a catequina teve efeito positivo no teste de GSH (SHAHID et al., 2016, JIANG et al., 2017).

Quanto aos níveis de nitrito, a administração de corticosterona não alterou este parâmetro. Contudo, a catequina se comportou de forma diferente dependendo da área cerebral estudada, onde podemos observar um aumento nos níveis de nitrito quando a catequina é associada a corticosterona no córtex pré-frontal e corpo estriado. Tendo em vista que a via do óxido nítrico é muito instável, sugerimos que a catequina possa ter tido interferência na sua via de metabolização na presença da corticosterona, o que explicaria os diferentes efeitos nos níveis de nitrito.

Embora não exista nenhuma pesquisa na literatura nas mesmas condições que nosso protocolo avaliando níveis de nitrito, um estudo da ação da catequina com aplicação de 16 dias em modelo animal de Parkinson observou-se que a dose de 10 mg/kg foi capaz de reverter os níveis de nitrito enquanto que a dose de 30mg/kg aumentou, bem como esta última dose também diminuiu os níveis de dopamina (TEIXEIRA et al., 2013). Outro estudo mostrou que ela é facilmente reativa ao óxido nítrico produzindo metabólitos nitrosativos tóxicos em condições químicas que simulavam o estômago, sendo necessária a administração concomitante com outro composto que possa inibir a formação desses compostos (VELJOVIC-JOVANOVIC et al., 2014). Esse indício pode justificar os altos níveis de nitrito achados neste estudo. Ademais, é relatado na literatura que o óxido nítrico endógeno inativa a enzima glutathione peroxidase (MIYAMOTO et al., 2003), o que pode ter repercutido na diminuição no teste de GSH achado neste estudo.

Além disso, também foi visto que a catequina tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica por meio de ligação a uma proteína transporte, o que pode explicar tanto os efeitos neuroprotetores quanto neurotóxicos por metabolização da molécula de catequina (FARIA et al., 2014; JIANG et al., 2017).

Contudo, se presume que a catequina possa atuar mais como antioxidante por meio de outras enzimas, como a superóxido dismutase e catalase do que pela glutathione reduzida de acordo com outros estudos positivos para essas enzimas (SHAHID et al., 2016; RAI et al., 2019).

Ademais, animais com condicionamento SPF podem ter uma alteração na via de indução de depressão por corticosterona exógena, não foi possível encontrar na literatura estudos desse modelo de depressão com animais SPF descritos. Sabe-se que esse tipo de linhagem e os animais *Germ Free* (GF) tem sido utilizado no estudo do eixo microbiota-intestino-cérebro, pois a microbiota interfere no desenvolvimento da depressão e da

resiliência (PATE et al., 2023). Isso pode justificar a ausência de análise em uma área cerebral muito relacionada com a depressão (HC), bem como uma possível resistência ao modelo de depressão de corticosterona bastante utilizado nos estudos (SOUSA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2022).

A reatividade astrocitária, caracterizada por mudanças moleculares e na morfologia, fisiologia destas células, já foi observada em diversas patologias neurais e lesões cerebrais. Estes também apresentam redução na capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio (ERO) por diminuição na liberação de enzimas antioxidantes. No tecido nervoso, os astrócitos são as principais células de defesa de sistema antioxidante e quando estão alterados, ficam mais vulneráveis a desbalanços metabólicos podendo resultar em produção de mais estresse oxidativo (GOMES; TORTELLI; DINIZ, 2013).

Além disso, citocinas inflamatórias também podem ser produzidas por micróglia, astrócitos e neurônios. Sendo assim, astrócitos podem ser fontes de elevação de citocina pró-inflamatórias no hipocampo (DOLOTOV et al., 2022). Estresse agudo causou elevação de IL-1 β em astrócitos, bem como o estresse crônico causou a piroptose, uma via inflamatória de morte celular, de astrócitos no hipocampo de camundongos (SUGAMA et al., 2011; LI et al., 2023). Contudo, sugere-se que astrócitos do córtex pré-frontal e hipocampo estão relacionados com a regulação do humor e, em condições patológicas como o estresse, podem ter o seu funcionamento alterado ocasionando sintomas depressivos e ansiogênicos. E, embora os glicocorticoides sejam conhecidos pelo seu efeito anti-inflamatório potente, tem sido demonstrado sua ação pró-inflamatória com produção de citocinas inflamatórias (ZHOU et al., 2019; DOLOTOV et al., 2022).

Foi observada redução da expressão de receptores de glicocorticoides de astrócitos no córtex pré-frontal e hipocampo em modelo de estresse por derrota social crônica em camundongos e modelo de estresse crônico, consecutivamente, houve redução na liberação de ATP pelos astrócitos para regular o comportamento depressivo; além disso, a ausência desses receptores nos astrócitos induziu comportamento do tipo depressivo e ansioso, e a restauração dessa expressão atenuou esse comportamento. Contudo, sugere-se que os receptores de glicocorticoides de astrócitos são mais sensíveis ao estresse do que os de neurônio e, além disso, estes receptores exercem influência no controle de feedback negativo do hormônio glicocorticoide. Ademais, esses resultados estão relacionados com achados de elevação de níveis de citocinas inflamatórias, sugerindo que o papel dos astrócitos na neuroinflamação

também está implicado no desenvolvimento da depressão (MURPHY-ROYAL et al., 2019; WIKTOROWSKA et al., 2022; LU et al., 2022).

Todavia, conclui-se que os astrócitos estão envolvidos na homeostase neuronal secretando uma variedade de fatores, como fatores de crescimento e neurotróficos, mantendo a plasticidade sináptica, no entanto, astrócitos alterados podem contribuir patologicamente liberando fatores tóxicos, como espécies reativas de oxigênio, citocinas que ocasionam neuroinflamação (LIAO et al., 2021).

Além disso, tem sido observado efeitos dos antidepressivos convencionais como fluoxetina, paroxetina, imipramina e amitriptilina, sobre os astrócitos, influenciando na produção e causando aumento de fatores neurotróficos como BDNF e GDNF, bem como a fluoxetina demonstrou promover a autofagia no hipocampo de camundongos em modelo de estresse crônico para eliminar mitocôndrias danificadas diminuindo a morte celular, melhorando assim as alterações astrocíticas. Com isso, surge uma nova possibilidade de abordagem terapêutica da depressão dependente de astrócitos (SHU et al., 2019; DOLOTOV et al., 2022).

Cobb e colaboradores (2016), verificaram redução da densidade de astrócitos reativos para GFAP no tecido hipocampal pós morte em pacientes depressivos que não estavam tomando a medicação, bem como não houve diferença na densidade entre pacientes em uso de medicação em relação a pacientes controle. No entanto, os dados sobre a presença de alterações nas densidades de astrócitos na depressão em diversas regiões do cérebro são contraditórios, também foi relatado aumento de células da glia no hipocampo em pacientes com depressão de início tardio, sendo caracterizada pela astrogliose. Além disso, já foram observadas algumas diferenças entre achados em cérebros humanos e de roedores pós morte. Sendo assim, a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) mede apenas uma parte dos astrócitos existentes; e a reatividade astrocitária com aumento na superexpressão e marcação de densidade pode significar um mecanismo compensatório (RAJOWSKA; STOCKMEEIER, 2013; DOSSI et al., 2018).

O resultado deste estudo mostrou aumento da marcação de densidade de GFAP pelo grupo modelo de depressão por corticosterona mostrando uma superexpressão da proteína como possível mecanismo compensatório na tentativa de manter a homeostase neuronal, reduzindo as alterações na morfologia, força e funcionalidade dos astrócitos. Isso concorda com achados da depressão e de outras patologias com aumento da densidade (ZHANG et al.,

2021; AQUINO et al., 2022). A catequina foi capaz de reverter essa possível superexpressão como mecanismo compensatório, provavelmente pela ação de atenuação da inflamação. No entanto, não foram encontrados estudos que corroborem esse achado.

A sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) tem sido utilizada na investigação neuroinflamatória em várias patologias como a depressão, ela pode ser expressa por diversas vias inflamatórias de sinalização, é principalmente expressa em células gliais e neurônios no cérebro, e pode causar efeitos tóxicos com repercussão em déficits cognitivos e fenótipo do tipo depressivo (ZHOU et al., 2017; BASSETT et al., 2021; WANG et al., 2021). O modelo de depressão por corticosterona, bem como outros modelos de depressão causam aumento de iNOS por neuroinflamação (KV et al., 2018; CAO et al., 2022). Neste estudo o modelo por corticosterona também causou aumento dos níveis de INOS no córtex pré-frontal, e a catequina foi capaz de reverter esse achado. Isso sugere que a catequina possa atuar na atenuação na via de inflamação causada por células gliais e neurônios.

A catequina já demonstrou atenuar de maneira dose-dependente a expressão de COX-2, IL-6, NF- κ B e TNF- α , aumentou níveis de enzimas antioxidantes como SOD, catalase e glutatona reduzida no pulmão de camundongos, bem como protegeu contra danos em termos de histologia (SHAHID et al., 2016). Em outro estudo, o modelo de corticosterona aumentou a imunorreatividade celular do fator liberador de corticotrofina (CRF) e tirosina hidroxilase (TH), e a catequina na dose de 40mg/kg, mas não na dose de 20mg/kg foi capaz de reverter esse aumento (LEE et al., 2013). Em um modelo animal de Parkinson, a catequina na dose de 30mg/kg também foi capaz de reduzir a imunorreatividade para TH (TEIXEIRA et al., 2013).

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, os nossos resultados demonstraram que a catequina apresentou um efeito ansiolítico e antidepressivo nos testes comportamentais induzidos por CORT e estes feitos parecem estar relacionados com ação antioxidante, neuroinflamatória e proteção dos defeitos sinápticos induzida pela CORT.

A catequina pode atuar em várias vias de atenuação de inflamação, bem como produção de defesa antioxidante. Além disso, sabe-se que ela age de forma dose-dependente e possivelmente tempo-dependente, variando entre seus efeitos benéficos e tóxicos. No entanto, são necessários mais estudos para uma melhor investigação e elucidação dos efeitos da catequina e por quais vias comprovadamente ela atua.

Neste estudo houve algumas limitações que possam ter interferido na melhor elucidação, o que possibilita mais investigações acerca da pesquisa pré-clínica em depressão sobre modelo de depressão e uso de animais em condicionamento SPF.

REFERÊNCIAS

- ALTSHULER, L. L. et al. **Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder**. *Bipolar disorders*, v. 12, p. 541-549, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20712756/>. Acesso em 01 agosto 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM V**. Maria Inês Corrêa Nascimento et al. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **What is Depression?** Washington, DC: APA, 2021. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patientsfamilies/depression/what-is-depression>. Acesso em 21 jan. 2021
- AN, X. et al. **Role of BDNF-mTORC1 Signaling Pathway in Female Depression**. *Neural plasticity*, v. 2021, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886502/#:~:text=The%20BDNF%20mTORC1%20signaling%20pathway%20is%20considered%20to%20be%20an,beneficial%20role%20in%20female%20depression>. Acesso em 28 julho 2023.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADAE, W. H. **Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticoides - Steroidal antiinflammatory drugs: glucocorticoids**. *Rev. Einstein*, São Paulo, v.6, n.1, p. 159-165, 2008. Disponível em: <https://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/923-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS159-165.pdf>. Acesso em 14 fev 2022.
- AQUINO, P. E. A et al. **N-Methyl-(2S, 4R)-trans-4-hydroxy-L-proline, the major bioactive compound from Sideroxylon obtusifolium, attenuates pilocarpine-induced injury in cultured astrocytes**. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biológicas*, v. 55, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9635815/>. Acesso 28 julho 2023.
- ARCHER, J. **Tests for emotionality in rats and mice: A review**. *Animal Behaviour*, v. 21, n.2, p. 205-235, maio 1973.
- BANDELOW, B. et al. **Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition**. *World J Biol Psychiatry*, v. 18, n. 3., p. 162-214, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419272/>. Acesso em 28 julho 2023.

BARBOSA, K. B. F. et al. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.** Revista de Nutrição, v. 23, n. 4, p. 629–643, jul. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/?lang=pt#>. Acesso em 21 ago 2021.

BASSETT, B. et al. **Minocycline alleviates depression-like symptoms by rescuing decrease in neurogenesis in dorsal hippocampus via blocking microglia activation/phagocytosis.** Brain Behav Immun., v. 91, p. 519-530, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176182/>. Acesso em 15 abril 2023.

BERNINI, G., TRICÒ, D. **Cushing's Syndrome and Steroid Dementia. Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug** Discovery, v. 10, n.1, p. 50-55, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27515536/>. Acesso em 27 agosto 2023.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. **Role of oxidative stress in depression.** Drug discovery today, v. 25, n. 7, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404275/>. Acesso em 28 julho 2023.

BONADIMAN, C.S.C. et al. **Depressive disorders in Brazil:** results from the Global Burden of Disease Study 2017. Popul Health Metr., v.18, n. 6, 2020. Disponível em: <https://pophealthmetrics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12963-020-00204-5>. Acesso em 23 março 2023.

BRAICU, C. et al. **“The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins.”** Food chemistry, v. 141, n. 3, p. 3282-3289, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871088/>. Acesso em 24 abr 2023.

BRANDÃO, ML. **As bases biológicas do comportamento:** introdução à neurociência. São Paulo, Editora Pedagógica e Universitária, p. 223, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimts/a/Wk8csTnFLWkxSLqHwMLbmj/>. Acesso em 28 agosto 2023

BRASIL. **Vigitel Brasil 2021:** vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. p128. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas>. Acesso em 14 abr 2022.

BROWN, E. S. **Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1179, p. 41-55, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906231/>. Acesso em 27 agosto 2023.

BUTTERFIELD, D. et al. **Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease.** J Nutr Biochem.; v.13, p. 444. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095528630200205X?via%3Dihub>. Acesso em 13 abr 2022.

CABRERA C.; ARTACHO, R.; GIMENEZ, R. **Beneficial effects of green tea - A review.** J. Am. Coll. Nutr.; v. 25, p.79–99, 2006. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2006.10719518?journalCode=ua> cn20. Acesso em 14 jan 2022.

CALABRESE, J.R. et al. **Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series.** Psychiatry Res, v. 17, p. 41–47, 1986. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165178186900405>. Acesso em 11 set 2022.

CAMARGO, A. et al. **Cholecalciferol counteracts depressive-like behavior and oxidative stress induced by repeated corticosterone treatment in mice.** European journal of pharmacology, v. 833, p. 451-461, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981295/>. Acesso 28 jul 2023.

CAO, L. et al. **Mechanistic Studies of Gypenosides in Microglial State Transition and its Implications in Depression-Like Behaviors: Role of TLR4/MyD88/NF-κB Signaling.** Frontiers in pharmacology, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973912/>. Acesso em 14 agosto 2023.

CATENA-DELL'OSSO, M. et al. **Inflammation, serotonin and major depression.** Curr Drug Targets, v. 14, n.5, p. 571–577, maio 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531160/>. Acesso em 10 out 2021.

CHENGELIS, C. P et al. **28-Day oral (gavage) toxicity studies of green tea catechins prepared for beverages in rats.** Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, v. 46, n.3, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086511/>. Acesso 04 jul 2023.

CINELLI, M. A. et al. **Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition.** Medicinal research reviews, v. 40, n. 1, p. 158-189, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6908786/>. Acesso 07 agosto 2023

CLARK, G.; KOESTER, A. G.; PEARSON, D. W. **Exploratory behavior in chronic disulfoton poisoning in mice.** *Psychopharmacologia*, v. 20, p. 169-171, 1971. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00404370>. Acesso em 26 mai 2023.

COBB, J. A. et al. **Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder.** *Neuroscience*, v. 316, p. 209-220, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742791/>. Acesso em 07 agosto 2023.

CRYAN, J. F.; HOLMES, A. **The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety.** *Nat Rev Drug Discov.*, v. 4, n. 9, p. 775-790, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138108/>. Acesso em 22 julho 2023.

CURRIER, M.B; NEMEROFF, C.B. **Inflammation and mood disorders: Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of depression.** *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 3 ed., v.9, p. 212-220, 2010. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/72194/article>. Acesso em 17 março 2022.

DALMAGRO, A.P. et al. **Morus nigra leaves extract revokes the depressive-like behavior, oxidative stress, and hippocampal damage induced by corticosterone: a pivotal role of the phenolic syringic acid.** *Behavioural pharmacology*, v. 31, n.4, p. 397-406, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040015/>. Acesso em 28 jul 2023.

DAVIS, S. et al. **Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 73, n. 5, p. 556-560, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738142/>. Acesso em 01 agosto 2023.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. **The neurobiology of depression: An integrated view.** *Asian journal of psychiatry*, v. 27, p. 101-111, 2017. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558878/>. Acesso em 27 agosto 2023.

DOLOTOV, O. V, et al. **Stress-Induced Depression and Alzheimer's Disease: Focus on Astrocytes.** *Int J Mol Sci.*, v. 30, ed. 23, n. 9, p. 4999, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563389/>. Acesso em 17 julho 2023.

DOSSI, E. et al. **Human astrocytes in the diseased brain.** *Brain research Bulletin*, v. 136, p. 139-156, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766741/>. Acesso em 14 agosto 2023.

EL-AKHAL, J. et al. **Anxiolytic and Antidepressant-Like Effects of Conyza canadensis Aqueous Extract in the Scopolamine Rat Model**. *Plants (Basel)*, v. 10, n. 4, p. 645, 2021. doi: 10.3390/plants10040645. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067281/>. Acesso em 14 ago 2021.

FAN, F.Y.; SANG, L.X.; JIANG, M. **Catechins and Their Therapeutic Benefits to Inflammatory Bowel Disease**. *Molecules*, v. 22, p. 484, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6155401/>. Acesso em 28 abr 2021.

FARIA, R. et al. **Alterations in phospholipidomic profile in the brain of mouse model of depression induced by chronic unpredictable stress**. *Neuroscience*, v. 273, p. 1–11, jul., 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814727/>. Acesso em 21 fev 2022.

FATEMI, S H. et al. **Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia**, *Schizophrenia research* v. 69, n. 2, p. 317-323, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15469203/>. Acesso em 01 agosto 2023.

FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DE MINAS GERAIS (FIEMG). **Transtornos mentais geram perda de 4,7% do PIB e impactam faturamento das empresas**, Minas Gerais, 2023. Disponível em: <https://www7.fiemg.com.br/regionais/vale-do-aco/noticias/detalhe/Transtornos-mentais-geram-perda-de-4-7-do-PIB-e-impactam-faturamento-das-empresas>. Acesso em 25 julho 2023

FERRARI, C.K. **Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging**. *Biogerontology*, v. 5, n. 5, p. 275-289, 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-004-2566-z>. Acesso em 02 jun 2022.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo**. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/FBtqwzvvhJhcCgRbYZtp4yTQ/>. Acesso em 13 abr 2023.

FINSTERWALD, C.; ALBERINI CM. **Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies**. *Neurobiol Learn Mem.*, v. 112, p. 17-29, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979509/>. Acesso em 26 mai 2023.

FONZO, G.A. et al. **Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions.** *J Affect Disord.*, v.169, p. 76–85, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171782/>. Acesso em 27 agosto 2023.

GENG, CA, et al. **Antidepressant potential of Uncaria rhynchophylla and its active flavanol, catechin, targeting melatonin receptors.** *J Ethnopharmacol.*, v. 232, p. 39-46, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118330228?via%3Dihub>. Acesso 04 março 2022.

GOMES, F. C. A.; TORTELLI, V. P.; DINIZ, L. **Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão.** *Estudos Avançados*, v. 27, n. 77, p. 61–84, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/DZKjD5QGZFfP3bVJ6HjGggL/?lang=pt#>. Acesso em 01 agosto 2023.

GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. **Avanços em psicofarmacologia** - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 1, p. 64–73, 1999. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000100012. Acesso em 14 nov 2021.

GOURLEY, S. L.; TAYLOR, J. R. **“Recapitulation and reversal of a persistent depression-like syndrome in rodents.”** *Current protocols in neuroscience*, cap. 9, unid. 9, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19802817/>. Acesso em 29 julho 2023.

GREEN, L.C et al. **Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids.** *Anal Biochem.*, v. 126, n. 1, p. 131-138, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000326978290118X>. Acesso em 18 dez 2021.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** *Estudos Avançados*, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/mXZ9PsJTF5r9qrp4xFtTCVv>. Acesso em 08 agosto 2023.

GUPTA, D.; RADHAKRISHNAN, M.; KURHE, Y. **Effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist 4i, in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice.** *Steroids*, v. 96, p. 95–102, abr. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039128X15000501?via%3Dihub>. Acesso em 15 abr 2022.

HERMAN, J. P. et al. **Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness.** *Frontiers in neuroendocrinology*, v. 24, n. 3, p. 151–80, jul. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596810/>. Acesso em 08 agosto 2023.

HESS, E. M. et al. **Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants.** *Biochemical pharmacology*, v. 197, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968492/>. Acesso em 08 agosto 2023.

HINKELMANN, K. et al. **Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol.** *Biological psychiatry*, v. 66, n. 9, p. 879–85, 1 nov. 2009. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)00832-4/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)00832-4/fulltext). Acesso em 13 jan 2021.

HOSNY, M., ROSAZZA, J. PN. **Novel oxidations of (+)-catechin by horseradish peroxidase and laccase.** *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 50, n. 20, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12236676/>. Acesso 28 jul 2023.

HSU, S. M.; RAINE, L.; FANGER, H. **Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in Immunoperoxidase Techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures.** *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, v. 29, n. 4, p. 577–580, 1981.

JIANG, Z. et al. **Catechin attenuates traumatic brain injury-induced blood-brain barrier damage and improves longer-term neurological outcomes in rats.** *Experimental physiology*, v. 102, n. 10, p. 1269-1277, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678393/>. Acesso 28 jul 2023.

KALTENBOECK, A., HARMER, C. **“The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future.”** *Brain and neuroscience advances* v. 2, p. 1-6, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166149/>. Acesso em 28 julho 2023.

KATZUNG; MASTERS; TREVOR. **Farmacologia básica e clínica.** 13^a ed. Porto Alegre: 2017.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. **The molecular neurobiology of depression.** *Nature*, v. 455, n. 7215, p. 894–902, 16 out. 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07455>. Acesso em 17 abr 2022.

KV, A et al. **Antidepressant activity of vorinostat is associated with amelioration of oxidative stress and inflammation in a corticosterone-induced chronic stress model in mice.** Behavioural brain research, v. 344, p. 73-84, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452193/>. Acesso em 28 julho 2023.

LAGE, J. T. **Neurobiologia da depressão.** Universidade do Porto, 2010, 28p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2010. Disponível em chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53466/2/Neurobiologia%20da%20Depresso.pdf. Acesso em 21 set 2022.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H. P. **Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos.** Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 21, n. 1, p. 12-17, maio 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644461999000500004&lng=en&nrm=iso. Acesso em 21 set 2022.

LAI, C. **Task MRI-Based Functional Brain Network of Anxiety. Advances in experimental medicine and biology**, v. 1191, p. 3-20, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002919/>. Acesso em 27 agosto 2023.

LEE B, et al. **Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections.** Biomol Ther (Seoul). 2013 Jul 30;21(4):313-22. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819905/>. Acesso em 23 abr 2023.

LEBEDEVA, K. A.; CARUNCHO, H. J.; KALYNCHUK, L. E. **Cyclical corticosterone administration sensitizes depression-like behavior in rats.** Neuroscience Letters, v. 650, p. 45–51, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394017303245?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr 2023.

LI, G. et al. **Effects of EGCG on depression-related behavior and serotonin concentration in a rat model of chronic unpredictable mild stress.** Food Funct. 2020; v. 11, n. 10, p. 8780-8787, 2020. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/fo/d0fo00524j>. Acesso em 24 mar 2022.

LI, S. et al. **NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression.** JCI insight, v. 6, n. 23, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34877938/>. Acesso em 07 agosto 2023.

LIAO, Y. et al. **Astrocytes in depression and Alzheimer's disease**. *Frontiers of medicine*, v. 15, n. 6, p. 829-841, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811642/>. Acesso em 07 agosto 2023.

LISTER, R. G. **The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse**. *Psychopharmacology*, 92, 180-185, 1987. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00177912>. Acesso em 14 abr 2022.

LIN, E.; TSAI, S. **Gene-Environment Interactions and Role of Epigenetics in Anxiety Disorders**. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 1191, p. 93-102, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002924/>. Acesso em 25 agosto 2023.

LOPES, C. DE S. et al. **Trend in the prevalence of depressive symptoms in Brazil: results from the Brazilian National Health Survey 2013 and 2019**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, p. e00123421, 2022. Disponível em <https://www.scielo.br/j/csp/a/XBmqFfsR6wbLzMwrKgKG5sp/#:~:text=Overall%2C%20there%20was%20a%2037.6,living%20in%20the%20Southeast%20Region>. Acesso em 13 mai 2023.

LU, C. et al. **Glucocorticoid Receptor-Dependent Astrocytes Mediate Stress Vulnerability**. *Biological psychiatry*, v. 92, n. 3, p. 204-215, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151464/>. Acesso em 07 agosto 2023.

LUO, GAO-QUAN et al. **Mangiferin prevents corticosterone-induced behavioural deficits via alleviation of oxido-nitrosative stress and down-regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity**. *Neurological research*, v. 39, n. 8, p. 709-718, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403684/>. Acesso em 28 julho 2023.

MAES, M. et al. **Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression**. *Biol Psychiatry*, v. 30, n. 6, p. 577-86, set. 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1681947/>. Acesso em 12 mar 2023.

MANDEL, S.; MAOR, G.; YAUDIM, M.B. **Iron and alpha-synuclein in the substantia nigra of MPTP-treated mice: effect of neuroprotective drugs R-apomorphine and green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate**. *J Mol Neurosci*. 2004;24(3):401-16. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1385/JMN:24:3:401>. Acesso em 23 abr 2022.

MANTOVANI, M. et al. **Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-arginine-nitric oxide pathway.** *Neurosci Lett.*, v. 29, n. 1, p.1-4, 2003.

Disponível em

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394003003069>. Acesso em 12 mar 2022.

MARQUES, A. H; CIZZA, G.; STERNBERG, E. **Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos.** *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 29, v. 1, p. 27-32, maio 2007. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000500006&lng=en&nrm=iso. Acesso em 22 abr 2023

MIGUEL-HIDALGO, J J et al. **Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder.** *Biological psychiatry*, v.48, n. 8, p. 861-873, 2000. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063981/>. Acesso em 01 agosto 2023.

MIYAMOTO, Y. et al. **Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses.** *Biological chemistry*, v. 384, n.4, p. 567-574, 2003.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751786/>. Acesso 28 jul 2023.

MÜLLER, M B et al. **Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus.** *The European journal of neuroscience*, v. 14, n. 10, p. 1603-1612, 2001. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11860455/>. Acesso em 01 agosto 2023.

MULLER, N.; MYINT, A. M; SCHWARZ, M. J. **The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders-relation to drug treatment.** *Dialogues Clin Neurosci*, v. 11, n. 3, p. 319-332, set. 2009.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181925/>. Acesso em 13 abr 2022.

MURPHY-ROYAL, C; GORDON, G.R; BAINS, J.S . **Stress-induced structural and functional modifications of astrocytes-Further implicating glia in the central response to stress.** *Glia*, v. 67, n. 10, p. 1806-1820, 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889320/>. Acesso 01 agosto 2023.

National Center for Biotechnology Information. "**PubChem Compound Summary for CID 681, Dopamine**" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine>. Accessed 25 September, 2023.

National Center for Biotechnology Information. "**PubChem Compound Summary for CID 439260, Norepinephrine**" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norepinephrine>. Accessed 25 September, 2023.

National Center for Biotechnology Information. "**PubChem Compound Summary for CID 5202, Serotonin**" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>. Accessed 25 September, 2023.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. **Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction**. Analytical Biochemistry, v. 95, n. 2, p. 351–358, jun. 1979. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003269779907383>. Acesso em 24 maio 2022.

OLIVEIRA, V.P; ESPESCHIT A.C.R.; PELUZIO, M.C.G. **Flavonóides E Doenças Cardiovasculares: Ação Antioxidante**. Rev Med Minas Gerais, Minas Gerais, v. 16, n. 4, p. 234-238, 2006. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/580#:~:text=Os%20flavon%C3%B3ides%2C%20com%20sua%20capacidade,antial%C3%A9rgico%20e%20vasodilatador22..> Acesso em 03 abr 2021.

OLIVEIRA, TQ et al. **Lipoic Acid Prevents Mirtazapine-Induced Weight Gain In Mice Without Impairs Its Antidepressant-Like Action In A Neuroendocrine Model Of Depression**. Behav Brain Res., v. 419, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34798169/>. Acesso em 28 julho 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **OMS e OIT fazem chamado para novas medidas de enfrentamento das questões de saúde mental no trabalho; 2023**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/28-9-2022-oms-e-oit-fazem-chamado-para-novas-medidas-enfrentamento-das-questoes-saude>

PACKER et al. **Oxidants, antioxidants, nutrients and the athlete**. J. Sports Sci., v.15, p. 353-363, 1997. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/026404197367362>. Acesso em 23 abr 2023.

PALLANTI, S. et al. **BDNF and Artemin are increased in drug-naïve non-depressed GAD patients: preliminary data**. International journal of psychiatry in clinical practice, v. 18, n. 4, p. 255-260, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24994477/>. Acesso em 27 agosto 2023.

PARVEZ, S. et al. **Catechin prevents tamoxifen-induced oxidative stress and biochemical perturbations in mice.** *Toxicology*, v. 5;225(2-3):109-18. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X06002873?via%3Dihub>. Acesso em 30 jan 2022.

PATE, T. et al. **cFOS expression in the prefrontal cortex correlates with altered cerebral metabolism in developing germ-free mice.** *Frontiers in molecular neuroscience*, v.16, p. 1-16, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37152431/>. Acesso 04 agosto 2023.

PEREZ-CABALLERO, L. et al. **Monoaminergic system and depression.** *Cell Tissue Res*, v. 377, p. 107–113, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627806/>. Acesso em 18 julho 2023.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. **Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants.** *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, v. 229, n. 2, p. 327–36, 1 out. 1977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/596982/>. Acesso em 15 mar 2022.

POSSAMAI, F. **Teste do nado forçado repetido: avaliação dos efeitos da imipramina sobre o comportamento e a neurogênese hipocampal dos ratos alojados em ambiente enriquecido**, 2013, 88p. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/107269>. Acesso em 13 abr 2023.

RAI, A. et al. **Catechin ameliorates depressive symptoms in Sprague Dawley rats subjected to chronic unpredictable mild stress by decreasing oxidative stress.** *Biomed Rep.* 2019 Aug;11(2):79-84. doi: 10.3892/br.2019.1226. Epub 2019 Jun 24. Erratum in: *Biomed Rep.* 2020 Sep;13(3):19. PMID: 31338194; PMCID: PMC6610213. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610213/>. Acesso em 03 fev 2023.

RAISON, C. L.; MILLER, A. H. **Is depression an inflammatory disorder?** *Curr Psychiatry Rep.* v. 13, n. 6, p. 467–475, dez. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285451/>. Acesso em 03 fev 2023.

RAJKOWSKA, G.; STOCKMEIER, C.A. **Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue.** *Current drug targets*, v. 14, n.11, p. 1225-1236, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23469922/>. Acesso em 01 agosto 2023.

REINHEIMER JB, et al. **Effects of CATECHIN on reserpine-induced vacuuous chewing movements: behavioral and biochemical analysis.** Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.; v. 393, n. 12, p. 2439-2452, 2020. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-020-01923-0>. Acesso em 26 jul 2022.

ROSSO, M. et al. **“Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: A systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics.”** Neuroscience and biobehavioral reviews, v. 143, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36341943/>. Acesso em 23 set 2023.

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. **Aspectos neuropsicológicos da depressão.** Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 26, n. 2, p. 204–212, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/CLYL7Tmqw7vjWbCRJndzMSJ/?lang=pt#>. Acesso 28 jul 2023.

RUSH, A. J. et al. **Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report.** American Journal of Psychiatry, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, nov. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074942/>. Acesso em 27 agosto 2021.

SALPOSKY, R. M. **Why zebra's don't get ulcers.** New York, 3ª ed., 2004. Disponível em: https://www.academia.edu/41549954/Why_zebras_dont_get_ulcers. Acesso em 28 julho 2023.

SANTOMAURO, D.F, et al. **Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic COVID-19 Mental Disorders Collaborators*** Lancet 2021; 398: 1700–12. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02143-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02143-7/fulltext). Acesso 03 fev 2022.

SCHNEIDER, C. D. O, ALVARO, R. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte; v. 10, n. 4, p. 308-313, 2004. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbme/a/wwCFLrKpJhzX8fyYQG7zw5b/>. Acesso em 23 abr 2022.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R.H. **Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent.** Anal Biochem., v. 25, n.1, p. 192-205, 1968. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003269768900924?via%3Dihub. Acesso em 28 jul 2022.

SHAHID A, ALI R et al. **Modulatory effects of catechin hydrate against genotoxicity, oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by benzo(a)pyrene in mice.** Food Chem Toxicol. v. 92, n. 1, p. 64-74, 2016. Disponível em:

SHEN, JI-DUO et al. **Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice.**

Neuroscience letters, v. p. 614 77-82, 2016. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773864/>. Acesso em 29 julho 2023

SHU, X. et al. **The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression.** Cell death & disease, v. 10, n. 8, p. 1-16, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675792/>. Acesso em 01 agosto de 2023.

SILVA, M. C. C. **Estudo comportamental e neuroquímico do ácido alfa-lipóico associado a paroxetina e desvenlafaxina em modelo de depressão em camundongos.**

2013. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Tese-2013.

SILVA, M. C. et al, **Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: a future target for treatment of depression?** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., v, 386, n.8, p. 685-695, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584634/>. Acesso em 22 maio 2023.

SINGH, I. et al. **Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight.** Lancet Psychiatry, v. 4, n. 5, p. 419-426, 2017.

Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(17\)30102-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(17)30102-5/fulltext). Acesso em 27 agosto 2021.

SOUSA, C. N. S. **Efeitos Comportamentais E Neuroquímicos De Ácido Alfa - Lipóico E Desvenlafaxina. Em Modelo Animal De Depressão Induzido Por Corticosterona,** 2015, 95p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Programa de Pós- Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

Disponível em https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13784/1/2015_dis_cnssousa.pdf.

Acesso em 30 mai 2021.

SOUSA, C.N.S et al. **“Neuroprotective evidence of alpha-lipoic acid and desvenlafaxine on memory deficit in a neuroendocrine model of depression.”**

Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, v. 391, n. 8, p. 803-817, 2018.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732526/>. Acesso em 14 agosto 2023

SPIES, M. et al. **“Sex and the serotonergic underpinnings of depression and migraine.”** Handbook of clinical neurology v. 175, p. 117-140, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008520/>. Acesso em 27 agosto 2023.

STERU, L. **The tail suspension test:** A new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology, v. 85, p. 367–370, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3923523/>. Acesso em 04 fev 2022.

STICKEL, S. et al. **Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan** - An fMRI review. Journal of affective disorders, v. 246, p. 556-570, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605874/>. Acesso em 27 agosto 2023.

STURMAN, O.; GERMAIN, P.L.; BOHACEK, J. **Exploratory rearing:** a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. Stress (Amsterdam, Netherlands) vol. 21, n. 5, p. 443-452, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451062/>. Acesso em 20 set 2023.

SUGAMA, S. et al. **Immunological responses of astroglia in the rat brain under acute stress: interleukin 1 beta co-localized in astroglia.** Neuroscience, v. 192, p. 429-437, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745542/>. Acesso 07 agosto 2023.

TEIXEIRA, M.D. et al. **Catechin attenuates behavioral neurotoxicity induced by 6-OHDA in rats.** Pharmacol Biochem Behav. v.110, p.1-7, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305713001354>. Acesso em 20 maio 2022.

UNNO, K et al. **Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10).** Exp Gerontol.; v.39, n. 7, p.1027-34, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556504001378?via%3Dihub>. Acesso em 04 mar 2022.

VAVÁKOVÁ, M. et al. **Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder.** Oxidative medicine and cellular longevity, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26078821/>. Acesso em 28 julho 2023.

YOUN, H.S. e al. **“Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of Toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea.”** Biochim. Pharmacol; v.72, n.7, p. 850–859, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890209/>. Acesso 23 abr 2022.

WANG, Q. et al. **The recent progress in animal models of depression.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, v. 3, n. 77, p. 99-109, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396255/>. Acesso em 28 julho 2023.

WANG, Y. et al. **“Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation.”** Translational psychiatry, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8187638/>. Acesso em 14 agosto 2023.

WIKTOROWSKA, L. et al. **Knockdown of the astrocytic glucocorticoid receptor in the central nucleus of the amygdala diminishes conditioned fear expression and anxiety.** Behavioural brain research, v. 402, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359366/>. Acesso em 07 agosto 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression.** Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso 10 abr 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World mental health report: transforming mental health for all.** Geneva: World Health Organization; 2023. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em 30 abr 2023.

YOON, S.; KIM, Y. **The Role of the Oxytocin System in Anxiety Disorders.** Advances in experimental medicine and biology, v. 1191, p. 103-120, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002925/>. Acesso em 27 agosto 2023.

ZAMANI, M. et al. **Pre-training Catechin gavage prevents memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats.** Neurosciences,; v. 20, n. 3, p. 225-229, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710338/>. Acesso 22 maio 2023.

ZHANG, X. et al. **Role of Astrocytes in Major Neuropsychiatric Disorders.** Neurochemical research, v. 46, n. 10, 2715-2730, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33411227/>. Acesso em 14 agosto 2023.

ZHANG, K. et al. **Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression.** Theranostics, v. 13, n. 3, p. 1059-1075, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36793868/>. Acesso em 22 maio 2023.

ZHAO, X. et al. **Involvement of PKC α and ERK1/2 signaling pathways in EGCG's protection against stress-induced neural injuries in Wistar rats.** *Neuroscience*; n. 27, v. 46, p. 226-237, 2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421386/>. Acesso em 22 maio 2023.

ZHAO, Y. et al. **Chronic corticosterone injections induce a decrease of ATP levels and sustained activation of AMP-activated protein kinase in hippocampal tissues of male mice.** *Brain Research*, v. 1191, 1p. 48-156, 2008. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164281/>. Acesso em 01 agosto 2021.

ZHAO, Z. et al. **Hippocampus shape analysis and late-life depression.** *PLoS One*. 2008 Mar v. 9, n. 3, p. 1837, 2008. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18350172/>. Acesso em 23 maio 2023.

ZHOU, X. et al. **Astrocyte, a Promising Target for Mood Disorder Interventions.** *Frontiers in molecular neuroscience*, v. 12, n. 136, 2019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560156/>. Acesso em 01 agosto 2023.