

Envolvimento das vias de sinalização celular no efeito tipo-antidepressivo da quercetina em camundongos**Involvement of cellular signaling pathways in the antidepressant-like effect of quercetin in mice**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-016

Recebimento dos originais: 06/05/2020

Aceitação para publicação: 06/05/2020

Iandra Holzmann

Doutora em Ciências Farmacêuticas (UNIVALI)

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Rua Uruguai 458, Centro, CEP 88302-202, Itajaí/SC, Brasil

Ana Paula Dalmagro

Doutora em Ciências Farmacêuticas (UNIVALI)

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Rua Uruguai 458, Centro, CEP 88302-202, Itajaí/SC, Brasil

E-mail: anap.dalmagro@gmail.com

Camila André Cazarin

Mestre em Ciências Farmacêuticas (UNIVALI)

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas (UNIVALI)

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Rua Uruguai 458, Centro, CEP 88302-202, Itajaí/SC, Brasil

Priscila Laiz Zimath

Mestre em Ciências Farmacêuticas (UNIVALI)

Doutoranda em Farmacologia (UFSC)

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Rua Uruguai 458, Centro, CEP 88302-202, Itajaí/SC, Brasil

Profa. Dra. Márcia Maria de Souza

Docente e pesquisadora

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Rua Uruguai 458, Centro, CEP 88302-202, Itajaí/SC, Brasil

RESUMO

A elevada prevalência do Transtorno Depressivo Maior (TDM) tem recebido atenção da comunidade científica pois acarreta considerável sofrimento aos acometidos. As bases neurobiológicas do TDM são pouco conhecidas e as opções de tratamento farmacológico disponíveis são escassas. Nesse sentido, investigar potenciais moléculas com efeito antidepressivo é crucial. A pesquisa objetivou elucidar o envolvimento das vias de sinalização celular no efeito tipo-antidepressivo da quercetina. Para isso, vários grupos de

camundongos *Swiss* fêmeas foram tratados com veículo (solução salina 0,9% estéril), quercetina 25 mg/Kg (v.o.), inibidor (i.c.v.) ou quercetina + inibidor. Foram utilizados os inibidores: H-89 (inibidor da proteína cinase A, 1 µg/sítio, i.c.v.); KN-62 (inibidor da proteína cinase dependente de Ca²⁺/calmodulina, 1 µg/sítio, i.c.v.); LY294002, um inibidor da fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K, 10 nmol/sítio, i.c.v.); e um inibidor da proteína cinase regulada por sinal extracelular (ERK), o PD98059 (5 µg/sítio, i.c.v.). Os animais foram submetidos ao Teste de Suspensão pela Cauda (TSC) e Teste do Aberto (TCA) para avaliação do efeito tipo-antidepressivo e possíveis interferências dos tratamentos na capacidade locomotora. Todos os procedimentos foram aprovados pelo CEUA/UNIVALI 021/2013. Os resultados obtidos apontaram que a quercetina foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade dos camundongos no TSC, entretanto, sem comprometer a capacidade locomotora dos animais (TCA). Além disso, foi constatado que os inibidores H-89, KN-62, LY294002 e PD98059 reverteram o efeito anti-imobilidade da quercetina. A administração dos inibidores isolados ou em associação com a quercetina, não comprometeram a locomoção dos camundongos. De forma geral, os dados apontam que a quercetina desencadeia efeito tipo-antidepressivo por intermédio da modulação da proteína cinase A (PKA), proteína cinase dependente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKII), fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K) e proteína cinase regulada por sinal extracelular (MAPKs/ERK).

Palavras-chave: Sinalização celular; Quercetina; Flavonoide; Antidepressivo; Teste de Suspensão pela Cauda.

ABSTRACT

The high prevalence of Major Depressive Disorder (MDD) has received attention from the scientific community because it causes considerable suffering to those affected. The neurobiological basis of MDD is poorly understood, and the available pharmacological treatment options are scarce. In this scenario, the investigation of potential molecules with the antidepressant effect is crucial. This research aimed to elucidate the involvement of cell signaling pathways in the antidepressant-like effect of quercetin. For this purpose, several groups of female *Swiss* mice were treated with vehicle (0.9% sterile saline), quercetin 25 mg/kg (v.o.), inhibitor (i.c.v.), or quercetin + inhibitor. Some inhibitors were used: H-89 (protein kinase A inhibitor, 1 µg/site, i.c.v.); KN-62 (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase, 1 µg/site, i.c.v.); LY294002, a phosphoinositide 3-kinase inhibitor (PI3K, 10 nmol/site, i.c.v.); and an extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) inhibitor, PD98059 (5 µg/site, i.c.v.). The animals were submitted to the Tail Suspension Test (TST) and Open-Field Test (OFT). All procedures were approved by CEUA/UNIVALI 021/2013. The results showed that quercetin was able to reduce the immobility time of mice in TST, without compromising the locomotor capacity of the animals (OFT). Also, the inhibitors H-89, KN-62, LY294002, and PD98059 reversed the anti-immobility effect of quercetin. The administration of inhibitors alone or in combination with quercetin did not compromise the locomotor capacity of mice. Overall, the data indicate that quercetin induced antidepressant-like effect by modulating protein kinase A (PKA), Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMKII), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), and extracellular signal-regulated protein kinase (MAPKs/ERK).

Keywords: Cellular Signaling; Quercetin; Flavonoid; Antidepressant; Tail Suspension Test.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) atinge aproximadamente 322 milhões de pessoas no mundo, acometendo principalmente mulheres, pessoas residentes em países em desenvolvimento ou pouco desenvolvidos, além de ser intrinsecamente relacionado a altas taxas de suicídio (WHO, 2017). Também é bastante frequente uma relação de comorbidade com transtornos de ansiedade e patologias crônicas como câncer, diabetes, doença de Alzheimer e Parkinson (CRISHOLM et al., 2016; SLAVICH, IRWIN et al., 2014).

As bases neurobiológicas subjacentes ao TDM não são totalmente estabelecidas. Uma das primeiras hipóteses que tentou elucidar os aspectos envolvidos no surgimento e progressão do TDM é a teoria monoaminérgica, que postula um déficit das monoaminas ou de seus receptores na fenda sináptica (RACAGNI; POPOLI, 2010). Posteriormente, novas evidências apontaram para a diminuição dos fatores neurotróficos em pacientes com depressão (teoria neurotrófica), além de uma hiperestimulação do sistema glutamatérgico (hipótese glutamatérgica) e a influência do estresse crônico nesse transtorno (hipótese neuro-hormonal) (ANACKER et al., 2011; PAIZANIS et al., 2010; SANACORA et al., 2012).

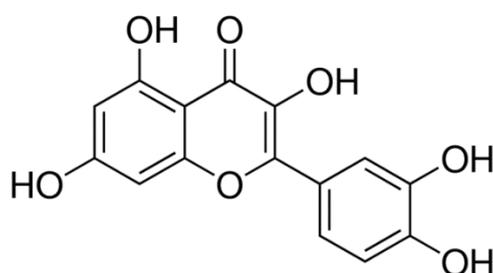
Os fármacos disponíveis no mercado para o tratamento do TDM apresentam sérias limitações: excesso de efeitos colaterais e adversos; interações medicamentosas frequentes; fórmulas farmacêuticas inovadoras com alto valor comercial e não acessíveis a todos os pacientes; os efeitos terapêuticos podem demorar cerca de 4 semanas; estima-se que 30-50% dos pacientes com depressão não responda adequadamente aos fármacos (DALE et al., 2015; LITTLE, 2009; PYTKA et al., 2016).

Nesse sentido, tornam-se imprescindíveis as pesquisas desenvolvidas para elucidar os mecanismos fisiopatológicos do TDM, além de alternativas terapêuticas que abranjam os diversos aspectos relacionados ao transtorno. A biodiversidade é uma das fontes mais promissoras para a busca de novas estruturas e mecanismos de ação. Destacam-se principalmente os metabólitos secundários de plantas, pois geralmente são de fácil acesso, com uma diversidade química bastante promissora (CALIXTO, 2000; NAVABI et al., 2017; PANDYA et al., 2013).

A quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona – figura 1) é um dos flavonoides mais importantes e abundantes e estudados pela comunidade científica. A ela são atribuídos os efeitos antioxidante *in vitro* e *in vivo*, anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antidepressivo, dentre outros (D'ANDREA, 2015; MACIEL et al., 2013; SAMAD et al.,

2018). Nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido projetos acerca do potencial farmacológico da quercetina, evidenciando um efeito tipo-antidepressivo após administração aguda por via oral a camundongos avaliados através do teste do nado forçado e teste de suspensão pela cauda (HOLZMANN, 2015). Não obstante, o flavonoide ainda foi capaz de restabelecer alterações no comportamento animais submetidos à bulbectomia (HOLZMANN et al., 2015). Contudo, não é totalmente estabelecido o mecanismo de ação da quercetina. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar as vias de sinalização celular envolvidas no efeito tipo-antidepressivo da quercetina.

Figura 1. Estrutura química do flavonoide quercetina



2 METODOLOGIA

2.2 ANIMAIS

Os procedimentos foram conduzidos em camundongos *Swiss* fêmeas, com idade entre 60-90 dias, provenientes do Biotério Central da UNIVALI. Uma semana antes dos experimentos, os camundongos foram aclimatizados no biotério setorial do Laboratório de Farmacologia da instituição, com livre acesso a ração e água até o momento de realização dos testes farmacológicos; além disso, foram submetidos a condições controladas de temperatura ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) e luminosidade (ciclo claro-escuro de 12 horas). Todos os procedimentos foram integralmente aprovados pelo CEUA/UNIVALI n. 021/2013.

2.3 DROGAS E TRATAMENTOS

A quercetina (Sigma Chemical Co., EUA) foi dissolvida em solução salina 0,9% para administração por gavagem no volume de 10 mL/Kg de peso dos camundongos. Os inibidores H-89, KN-62, LY294002 e PD98059 (Sigma Chemical Co., EUA) foram diluídos em solução salina estéril 0,9% acrescida de DMSO 1% para administração intracerebroventricular (i.c.v.), no volume de 5 μL /sítio.

O procedimento de administração intracerebroventricular (técnica “*hands free*”) dos inibidores foi realizado por intermédio de uma agulha com 0,4 mm de diâmetro acoplada através de uma cânula a uma seringa Hamilton (25 µL). A inserção da agulha foi perpendicular ao crânio, usando o bregma como referência (1 mm para esquerda do ponto médio, referente a uma linha designada na base das orelhas, com cerca de 2,4 mm de profundidade). O volume foi administrado lentamente no ventrículo esquerdo e, com o propósito de evitar refluxo, a agulha permaneceu inserida por cerca de 30 segundos após a aplicação.

Importante salientar que todas as doses utilizadas na pesquisa foram baseadas na literatura e estudos anteriores conduzidos por nosso grupo de pesquisa (HOLZMANN, 2013; HOLZMANN et al., 2015). Diferentes grupos de animais foram pré-administrados com veículo (solução salina 0,9% estéril) ou inibidores: da PKA (H-89, 1 µg/sítio, i.c.v.); da CaMKII (KN-62, 1 µg/sítio, i.c.v.); da PI3K (10 nmol/sítio, i.c.v.) e inibidor da MAPKs (5 µg/sítio, i.c.v.). Decorridos 30 minutos, os camundongos receberam veículo ou quercetina (25 mg/Kg) através de gavagem para, após 60 minutos, serem avaliados através do teste de suspensão pela cauda (TSC) e teste do campo aberto (TCA).

2.4 TESTE DE SUSPENSÃO PELA CAUDA (TSC)

Os procedimentos foram conduzidos de acordo com Steru et al. (1985), que preconiza a suspensão dos animais pela cauda cerca de 50 cm acima do chão, com auxílio de fita adesiva. Os camundongos permaneceram isolados acústico e visualmente, e o tempo de imobilidade foi cronometrado durante 6 minutos. Substâncias com efeito tipo-antidepressivo reduzem o tempo de imobilidade dos animais nesse teste. Imediatamente após o TSC, os camundongos foram submetidos ao Teste do Campo Aberto.

2.5 TESTE DO CAMPO ABERTO (TCA)

O objetivo deste teste consistiu na avaliação da influência dos tratamentos na capacidade locomotora dos animais tratados. Para tal, utilizou-se um aparato de madeira com 40 x 60 x 50 cm e o chão dividido em 12 quadrantes iguais. O tempo de cada sessão foi de 6 minutos, onde foi registrado o número de quadrantes que cada animal cruzou com as quatro patas (DALMAGRO et al., 2017). Entre os testes, o aparato foi limpo com solução etanólica 10% para evitar possíveis interferências.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados através de ANOVA duas vias, seguido pelo teste de Duncan. Foram consideradas diferenças estatísticas significativas quando o valor de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os experimentos conduzidos nessa pesquisa objetivaram investigar o envolvimento de vias de sinalização celular no efeito tipo-antidepressivo da quercetina. Em pesquisa anterior conduzida pelo nosso grupo, o flavonoide diminuiu o tempo de imobilidade de camundongos avaliados através do teste do nado forçado (25 e 50 mg/Kg), assim como a fluoxetina (10 mg/Kg), após administração aguda por via oral. A quercetina (25 mg/Kg) também foi capaz de reestabelecer as alterações de comportamento de camundongos submetidos a bulbectomia, sem comprometer a atividade locomotora dos animais (HOLZMANN et al., 2015).

Diversas evidências apontam que os antidepressivos, quando utilizados por determinado tempo, são capazes de modular as proteínas cinases como a cinase dependente de AMPc, proteína cinase C, proteína cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CAMKII), proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) e regulada por sinal extracelular (ERK) (MALBERG et al., 2005; TAYLOR et al., 2005). Proteínas cinases estão envolvidas na fosforilação do elemento de resposta ao AMPc (CREB), aumentando a expressão dos genes e, conseqüentemente, a geração de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (DROZDOV et al., 2011). Kawabata et al. (2010) demonstraram que a quercetina foi capaz de modular a atividade intracelular do AMPc e CREB, além de atenuar a fosforilação de ERK 1/2. Contudo, o efeito-tipo-antidepressivo da quercetina e os mecanismos subjacentes a ele, permanecem pouco elucidados.

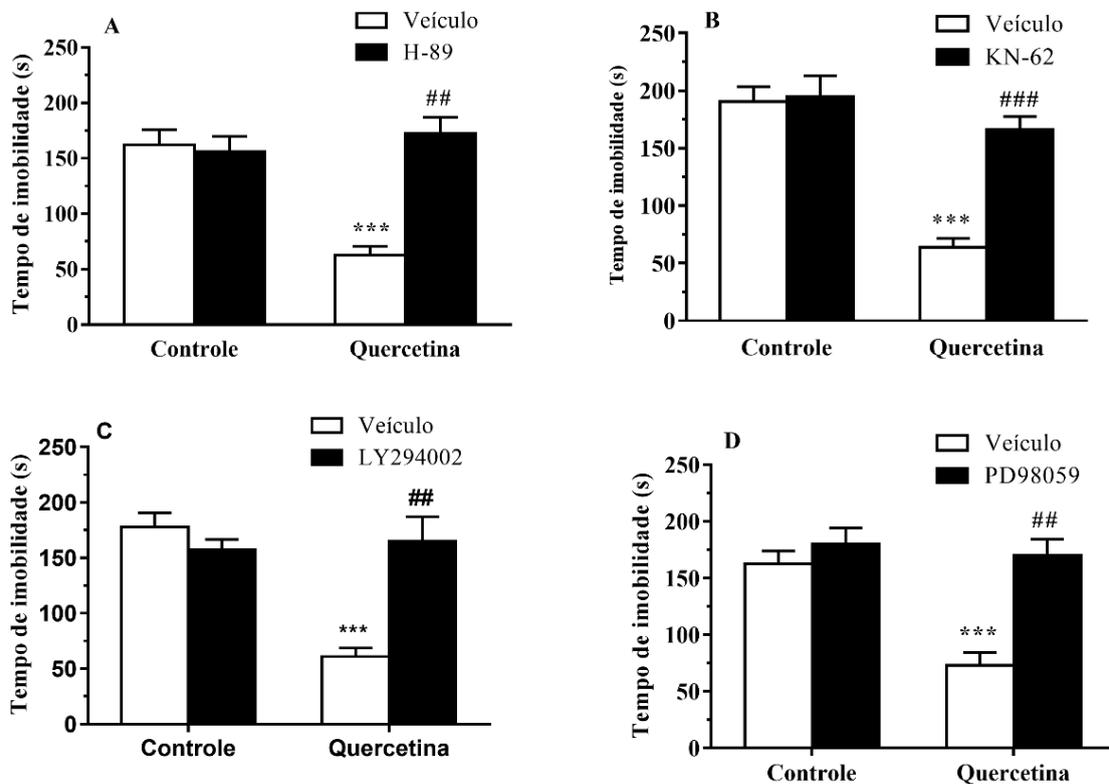
Na presente pesquisa, a administração do flavonoide diminuiu o tempo de imobilidade dos animais quando submetidos ao TSC ($p < 0,001$ – Fig. 2A, B, C, D) quando comparado ao grupo Controle+Veículo. Com relação aos inibidores, é importante salientar que nenhum deles reduziu o tempo de imobilidade ($p > 0,05$) dos camundongos quando administrados juntamente ao veículo (Controle+Veículo).

Entretanto, o pré-tratamento dos camundongos com o H-89 (um inibidor da proteína cinase A), reverteu a redução no tempo de imobilidade ($p < 0,01$) que outrora foi constatada após administração de quercetina (Fig. 2A). O pré-tratamento dos camundongos com KN-

62 (inibidor da proteína cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CAMKII) foi responsável por aumentar o tempo de imobilidade dos camundongos no TSC ($p < 0,001$ – Fig. 2B). LY294002, um inibidor da fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K) também reverteu o efeito tipo-antidepressivo induzido pela quercetina ($p < 0,01$, Fig. 2C).

Finalmente, o pré-tratamento dos camundongos com um inibidor da proteína cinase regulada por sinal extracelular (ERK), o PD98059, também reverteu o efeito anti-imobilidade ($p < 0,01$ – Fig. 2D) que havia sido constatado após administração de quercetina.

Figura 2. Influência no efeito tipo-antidepressivo da quercetina (25 mg/Kg, v.o.) em camundongos avaliados pelo teste de suspensão pela cauda, quando pré-tratados com H-89 (1 $\mu\text{g/sítio}$, i.c.v.) – figura A, KN-62 (1 $\mu\text{g/sítio}$, i.c.v.) – figura B, LY294002 (10 nmol/sítio, i.c.v.) – figura C ou PD98059 (5 $\mu\text{g/sítio}$, i.c.v.) – figura D.

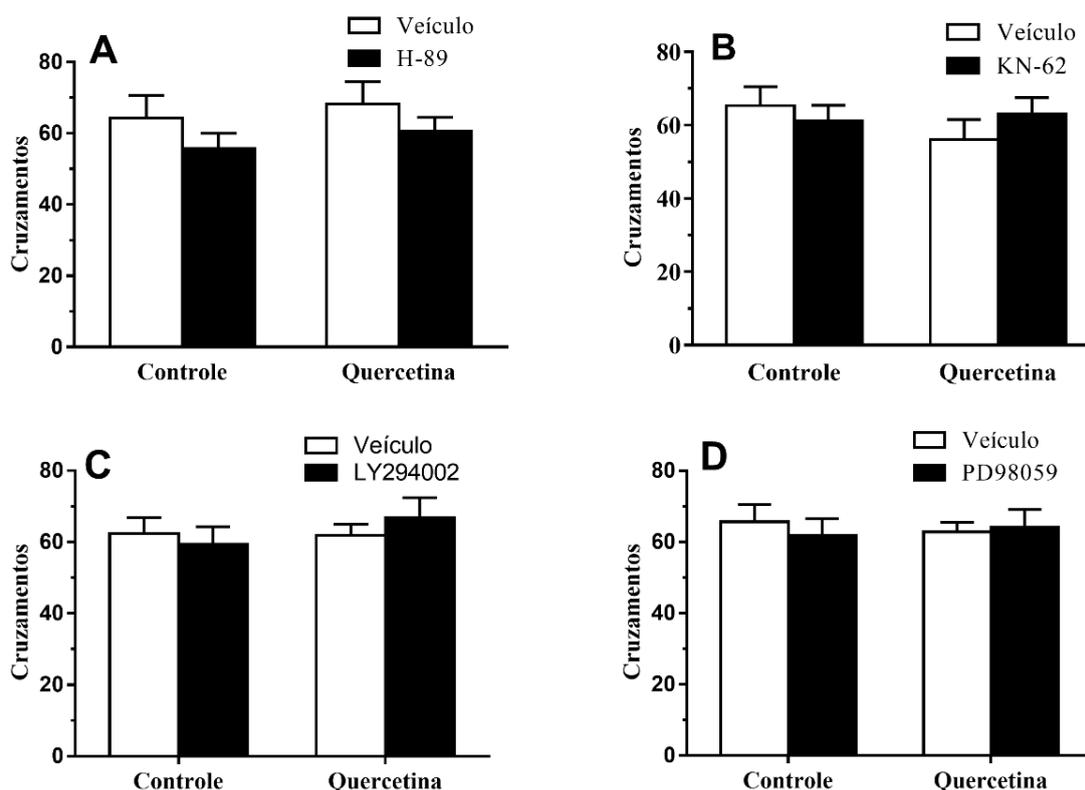


Os resultados estão expressos em média \pm E.P.M., após análise estatística ANOVA duas vias, seguida pelo *post-hoc* de Duncan. Número de animais por grupo: 8-10. *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Controle+Veículo; ## $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Quercetina+Veículo; ### $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Quercetina+Veículo.

A avaliação da influência dos tratamentos administrados sob o sistema locomotor dos animais é imprescindível para exclusão de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Os procedimentos experimentais conduzidos neste protocolo não alteraram o número de

quadrantes explorados pelos camundongos, conforme Fig. 3. Mais especificamente, os grupos de camundongos administrados com veículo, quercetina, com os inibidores isolados ou em associação com o flavonoide (Fig. 3A, B, C, D), não apresentaram comprometimento da capacidade locomotora após avaliação através do TCA.

Figura 3. Influência na capacidade locomotora induzida pela quercetina (25 mg/Kg, v.o.) e/ou inibidores camundongos avaliados pelo teste do campo aberto. Foram utilizados os seguintes inibidores: H-89 (1 µg/sítio, i.c.v.) – figura A, KN-62 (1 µg/sítio, i.c.v.) – figura B, LY294002 (10 nmol/sítio, i.c.v.) – figura C ou PD98059 (5 µg/sítio, i.c.v.) – figura D.



Os resultados estão expressos em média \pm E.P.M., após análise estatística ANOVA duas vias, seguida pelo *post-hoc* de Duncan. Número de animais por grupo: 8-10. $P > 0,05$.

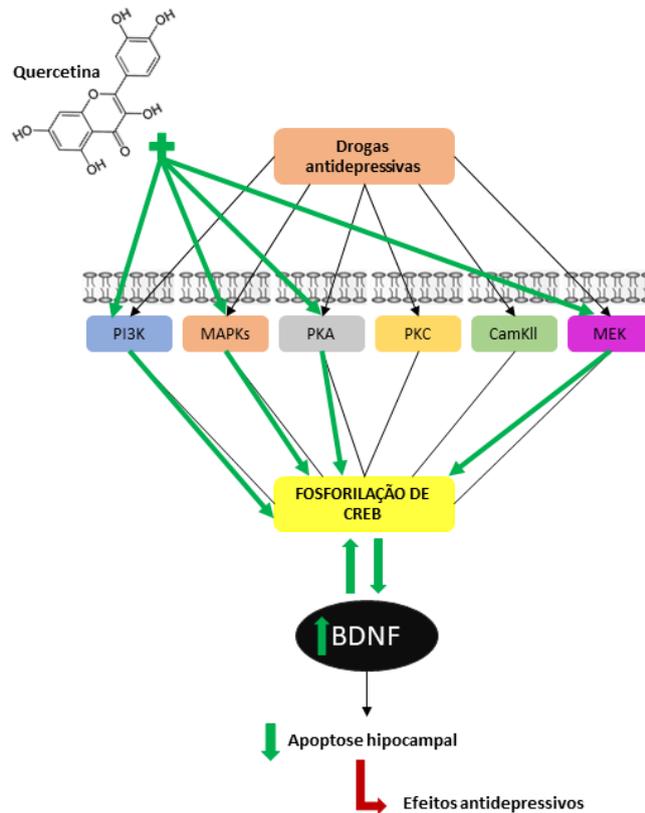
Alguns estudos têm apontado que os transtornos depressivos estão relacionados as disfunções na sinalização intracelular e, conseqüentemente, diminuição da neuroplasticidade (AMPUERO et al., 2010; CÁSTREN et al., 2013; KRAUS et al., 2017). A proteína cinase A está envolvida nos processos fisiológicos de síntese e liberação de neurotransmissores, expressão gênica, plasticidade sináptica, aprendizado, memória, crescimento e proliferação neuronal (CHO et al., 2015; HASHIMOTODANI et al., 2017; HERCULANO et al., 2011).

A PKA atua por intermédio da fosforilação do CREB, assim como CaMKII – uma via intrinsecamente relacionada a regulação e tratamento dos transtornos de humor, devido à sua ação sob o cálcio intracelular (POPOLI et al., 2000). Fumagalli et al. (2005) demonstraram que o tratamento crônico com venlafaxina, paroxetina e fluvoxamina aumentou a autofosforilação e atividade da CaMKII.

A via MAPK/ERK também está envolvida com a regulação de inúmeros processos, como proliferação e sobrevivência neuronal (HASHIMOTO et al., 2010). Alguns relatos apontam que a fluoxetina é capaz de estimular a produção de BDNF e GDNF (fator neurotrófico derivado de células da glia) em astrócitos, por intermédio da via MAPK/ERK (POOLE et al., 2004). Por fim, a via PIK3 também é relacionada aos processos de proliferação celular, sobrevivência e plasticidade sináptica (PANDEY et al., 2004; DALMAGRO et al., 2019). Dwivedi et al. (2008) citam que a atividade dessa via está diminuída em pessoas que cometeram suicídio.

Sumarizando os dados obtidos, a quercetina exerceu efeito tipo-antidepressivo em camundongos avaliados através do TSC, sem influenciar o sistema locomotor dos animais. Os resultados indicam ainda que, possivelmente, esse efeito farmacológico ocorre por intermédio da ativação das vias de sinalização intracelular: PKA, CaMKII, PI3K e MAPKs, que comumente tem como produto a formação de CREB (figura 4). Nossos dados vão de acordo com os estudos já publicados sobre os efeitos farmacológicos da quercetina, além de auxiliarem na elucidação do mecanismo de ação desse flavonoide.

Figura 4. Envolvimento das vias de sinalização intracelular no efeito tipo-antidepressivo da quercetina



AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e UNIVALI pelo auxílio financeiro e/ou bolsas destinadas aos pesquisadores envolvidos no presente trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Os dados apresentados no estudo fazem parte da tese de doutoramento de Iandra Holzmann.

REFERÊNCIAS

ANACKER, C. et al. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*, v. 36, p. 415-425, 2011.

AMPUERO, E. et al. Chronic fluoxetine treatment induces structural plasticity and selective changes in glutamate receptor subunits in the rat cerebral cortex. *Neuroscience*, v. 169, p. 98-108, 2010.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicine (Phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 179-189, 2000.

CÁSTREN, E. et al. Neuronal plasticity and antidepressant action. **Trends in Neurosciences**, v. 36, p. 259-267, 2013.

CHO, R.W. et al. Phosphorylation of complexin by PKA regulates activity-dependent spontaneous neurotransmitter release and structural synaptic plasticity. **Neuron**, v. 88, p. 749-761, 2015.

CRISHOLM, D. et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **The Lancet**, v. 3, p. 415-424, 2016.

D'ANDREA, G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? **Fitoterapia**, v. 106, p. 256-271, 2015.

DALMAGRO, A. P. et al. *Morus nigra* and its major phenolic, syringic acid, have antidepressant-like and neuroprotective effects in mice. **Metabolic Brain Disease**, v. 32, n. 6, p. 1963-1973, 2017.

DALMAGRO, A. P. et al. Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in the antidepressant-like and neuroprotective effects of *Morus nigra* and its major phenolic, syringic acid. **Chemico-Biological Interactions**, v. 314, 108843, 2019.

DWIVEDI, Y. et al. Lower phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase) activity and differential expression levels of selective catalytic and regulatory PI 3-kinase subunit isoforms in prefrontal cortex and hippocampus of suicide subjects. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 2324-2340, 2008.

DROZDOV I. et al. Gene network inference and biochemical assessment delineates GPCR pathways and CREB targets in small intestinal neuroendocrine neoplasia. **PLoS One**, v. 6, e22457, 2011.

FUMAGALLI, F. et al. Chronic fluoxetine administration inhibits extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in rat brain. **Journal of Neurochemistry**, v. 93, p. 1551-1560, 2005.

HASHIMOTO, K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: a historical overview and future directions. **Psychiatric and Clinical Neurosciences**, v. 64, p. 341-357, 2010.

HASHIMOTODANI, Y. et al. LTP at hilar mossy cell-dentate granule cell synapses modulates dentate gyrus output by increasing excitation/inhibition balance. **Neuron**, v. 95, p. 928-943, 2017.

HERCULANO, B. A. NMDA preconditioning protects against quinolinic acid-induced seizures via PKA, PI3K and MAPK/ERK signaling pathways. **Behavior Brain Research**, v. 219, p. 92-97, 2011.

HOLZMANN, I. Mecanismo de sinalização celular do efeito antidepressivo de compostos isolados de *Allamanda cathartica* e *Bouheria huanita*. 134f. **Dissertação** (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UNIVALI, Itajaí, 2013.

HOLZMANN, I. Investigação do potencial antidepressivo da quercetina e do ácido cafeico. 191f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UNIVALI, Itajaí, 2015.

HOLZMANN, I. et al. Antidepressant-like effect of quercetin in bulbectomized mice and involvement of the antioxidant defenses, and the glutamatergic and oxidonitrergic pathways. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 136, p. 55-63, 2015.

KAWABATA, K. et al. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, p. 374-380, 2010.

KRAUS, C. et al. Serotonin and neuroplasticity – links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 79, p. 317-326, 2017.

MACIEL, R. M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of quercetin in functional and morphological alterations in streptozotocin-induced rats. **Research in Veterinary Science**, v. 95, p. 389-397, 2013.

MALBERG, J. E. et al. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. **Trends in Pharmacological Science**, v. 26, p. 631-638, 2005.

NAVABI, S. M. Natural products, micronutrientes and nutraceuticals for the treatment of depression: a short review. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, p. 180-194, 2017.

PAIZANIS, E. et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, p. 759-774, 2010.

PANDEY, G. N. et al. Decreased catalytic activity and expression of protein kinase C isozymes in teenage suicide victims: a post-mortem brain study. **Archives of General Psychiatry**, v. 61, p. 685-693, 2004.

PANDYA, C. D.; HOWELL, K. R.; PILLAI, A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 46, p. 214-223, 2013.

POOLE, A. W. et al. PKC-Interacting proteins: from function to pharmacology. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, p. 528-535, 2004.

POPOLI, M. et al. Second Messenger-regulated protein kinases in the brain: their functional role and the action antidepressant drugs. **Journal of Neurochemistry**, v. 74, p. 21-33, 2000.

PYTKA, K. et al. The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. **Pharmacological Reports**, v.68, n. 2, p. 263–274, 2016.

RACAGNI, G.; POPOLI, M. et al. The pharmacological properties of antidepressants. **International Journal Clinical Psychopharmacology**, v. 25, p. 117-131, 2010.

SAMAD, N. et al. Quercetin protects against stress-induced anxiety- and depression-like behavior and improves memory in male mice. **Physiological Research**, v. 67, p. 795-808, 2018.

SANACORA, G. et al. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. **Neuropharmacology**, v. 62, p. 63-77, 2012.

SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social transduction theory of depression. **Psychological Bulletin**, v. 140, n. 3, p. 1-80, 2014.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.

TAYLOR, C. et al. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. **Cellular Signalling**, v. 17, p. 549-557, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: Global health estimates**. Geneva: WHO, 2017.