

# FLAVONÓIDES COM ATIVIDADE ANSIOLÍTICA: MECANISMOS DE AÇÃO E PERSPECTIVAS DE INCOPORAÇÃO NO MANEJO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Diego de Caldas Lacerda <sup>1</sup>  
João Batista de Oliveira <sup>2</sup>  
Reinaldo Nóbrega de Almeida <sup>3</sup>

## RESUMO

Os flavonóides são metabólitos secundários que estão presentes em diversas espécies de plantas, e suas propriedades farmacológicas são extensivamente estudadas, tendo como principal efeito o seu potencial como antioxidante. E os seus efeitos sobre a ansiedade em muitos estudos está relacionado com a modulação da via gabaérgica, serotoninérgica entre outras. Diante disso, este trabalho visa avaliar os estudos recentes de flavonóides com atividade ansiolítica, que investigassem o mecanismo de ação e se mostrasse promissor a ser incorporado na clínica. Como resultado do levantamento de dados, a pesquisa selecionou 07 artigos completos publicados a partir de 2014 em 05 países diferentes (China, Nigéria, Brasil, México e Paquistão), que estudaram sete flavonóides distintos, e utilizaram diferentes modelos comportamentais como ferramenta na avaliação de suas atividades ansiolíticas (labirinto em cruz elevado, campo aberto, caixa claro/escuro e teste de escadas), esses trabalhos também buscaram elucidar os possíveis mecanismos de ação pelo qual os flavonóides exerciam seus efeitos ansiolíticos, usando antagonistas como, flumazenil, piperazina, pentilenotatrazol e picrotoxina, além da utilização também de estudos computacionais de ancoragem molecular.

**Palavras-chave:** Efeito ansiolítico, Ansiedade, Flavonóides, Mecanismo de ação.

## INTRODUÇÃO

Ansiedade é um estado de medo excessivo, resultante de uma desregulação fisiológica e comportamental, caracterizada por tensão psicomotora, hiperatividade simpática e vigilância (SADOCK, 2003). Os transtornos de ansiedade, tem um potencial de cronicidade e alta carga de prevalência, sendo os distúrbios psiquiátricos mais comuns em todo o mundo. Aproximadamente um terço da população mundial sofrerá pelo menos um episódio de ansiedade ao longo da vida (WHO INTERNATIONAL CONSORTIUM IN PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY, 2000). Desta forma, afeta diretamente a qualidade de vida de grande parte da população visto que, indivíduos ansiosos relatam prejuízos no funcionamento executivo e

<sup>1</sup> Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba- UFPB, [diegocaldas1993@gmail.com](mailto:diegocaldas1993@gmail.com);

<sup>2</sup> Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba- UFPB, [joal.oliv@gmail.com](mailto:joal.oliv@gmail.com);

<sup>3</sup> Professor orientador: Doutor em Farmacologia, professor voluntário do DFP/CCS Universidade Federal da Paraíba- UFPB, [reinaldoan@uol.com.br](mailto:reinaldoan@uol.com.br);

na memória episódica, bem como dificuldade de concentração (BALDERSTON et al., 2017; VYTAL et al., 2012).

A base farmacológica para o tratamento desta condição inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como tratamento de primeira linha, que tem boa tolerância mas está relacionado à disfunção sexual; os benzodiazepínicos que induzem sedação, abuso e dependência; bupirona, que atrasam o efeito clico; os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase, que estão ligados à baixa tolerância dos pacientes (RAVINDRAN e STEIN, 2010; KOEN e STEIN, 2011).

As terapias citadas continuam a ser o tratamento de base para transtornos de ansiedade. No entanto, por causa dos seus efeitos colaterais, que incluem sedação, miorelaxamento, ataxia, amnésia e dependência farmacológica (WHITING, 2006), dessa forma se faz necessário a descoberta de novas terapias que tenham eficácia ansiolítica, segurança, sejam mais específicas e idealmente mais baratas.

Os flavonóides têm sido extensivamente examinados por suas ações periféricas, no entanto, uma seletividade para os receptores GABAA tem sido relatada em estudos utilizando ratos e bovinos e ensaios de ligação da membrana cerebral (HONG e HOPFINGER, 2003). Em conjunto com esses estudos, as investigações comportamentais também revelaram atividade ansiolítica de flavonóides em roedores sem efeitos os colaterais indesejados de benzodiazepínicos (GRIEBEL et al., 1999). Além disso, um número de derivados sintéticos de flavonóides naturais são conhecidos por suas potentes propriedades ansiolíticas (KARIM et al., 2011; GRIEBEL et al., 1999).

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo a avaliação do potencial dos flavonóides como opção no tratamento dos transtornos de ansiedade, tendo como referencial teórico o estudo dos produtos naturais na busca por novas moléculas mais seletivas e consequentemente com menos efeitos colaterais e mais seguras, que possam assim ser incorporadas no arsenal farmacoterapêutico utilizado no manejo dos distúrbios de ansiedade.

## **METODOLOGIA**

Esse trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica direcionada a busca de potencial atividade ansiolítica dos flavonóides. Para tanto, foi realizado um levantamento de dados por meio de pesquisa bibliográfica em artigos nacionais e internacionais, usando as bases de dados PUBMED (Us National Library of Medicine), através de uma análise interpretativa sobre os

flavonóides com atividade ansiolítica tendo foco no seus mecanismos de ação e potencial na incorporação clínica como tratamento farmacológico dos distúrbios de ansiedade. Foi usado os descritores: *anxiolytic-like effect; flavonoids; anxiety; mechanism of action*. E foram considerados os artigos escritos na língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2014 e 2019 com títulos e resumos que tratassem da pesquisa em questão.

## DESENVOLVIMENTO

Sabe-se que muitos fármacos ansiolíticos atualmente disponíveis no mercado atuam através de sistemas GABAérgicos ou serotoninérgicos (WHITING, 2006; NUNES de SOUZA, 2008). O GABA é o ligante natural dos receptores GABAA e desempenha um papel importante nos transtornos de ansiedade. Estudos que usam camundongos knockout e knock-in foram conduzidos para esclarecer o papel do complexo receptor GABA A na fisiopatologia e no manejo da ansiedade (RUDOLPH et al., 1999).

O receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico-A (GAGAA) é um canal iônico controlado por ligante que modula os níveis de ansiedade, insônia e memória. Esses receptores são proteínas de membrana heteropentamíca que forma o canal de cloreto controlado por GABA e são compostos por várias classes de subunidades,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ . No sistema nervoso central (SNC), as principais isoformas do GABAA são compostas pelas subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Variadas composições desses receptores estão diferentemente distribuídas nas regiões sinápticas e extra-sinápticas de sinapses inibitórias para controlar o equilíbrio entre a excitação neuronal e a inibição das funções cerebrais normais (BERNARD et al., 1988; OLSEN e SIEGHART, 2008).

E os receptores 5-hidroxitriptamina-1A (5-HT1A) da serotonina estão envolvidos na regulação dos processos emocionais e comportamentais e possivelmente envolvidos no mecanismo de ação de drogas atualmente utilizadas como primeira linha no tratamento da ansiedade e depressão (OVERSTRET et al., 2003; SCHREIBER e DE VRY, 1993). Esses receptores 5-HT1A são encontrados em muitas áreas do cérebro, mas são particularmente concentrados no hipocampo, septo, partes da amígdala e núcleo dorsal da rafe. Devido a esta distribuição esses receptores oferecem o potencial de controlar a neurotransmissão de serotonina geralmente ao longo do cérebro e a atividade neuronal especificamente no sistema límbico, que é substancial e seletivamente envolvido na ansiedade (BLIER et al., 1993; OKAZAWA et al., 1999).

Outro local que os fármacos podem atuar no tratamento da ansiedade, é na reversão do fator de liberação de corticotrofina (CRF). visto que a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) com a estimulação do CRF do hipotálamo e a consequente secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) da hipófise anterior e glicocorticóide do córtex da adrenal é a principal resposta ao estresse. O CRF é considerado a molécula chave no processamento das respostas induzidas pelo estresse. Está bem estabelecido que o sistema CRF é responsável pela regulação das respostas ao estresse nos níveis neuronal, endocrinológico e imunológico e coordena respostas comportamentais, autonômicas e hormonais ao estresse (VALE et al., 1981). Provas convincentes indicam que os circuitos centrais do CRF são hiperativos na depressão e ansiedade, e acredita-se que o receptor tipo 1 de CRF é crucial na resposta do HPA induzida pelo estresse e na ansiedade e depressão (SMITH et al., 1998; TIMPL et al., 1998; TODOROVIC et al., 2005).

Os flavonóides compreendem uma classe de importantes metabólitos secundários em plantas vasculares, vegetais, sementes, ervas, especiarias, flores, bem como chá e vinho tinto e frutas cítricas. Mais de 6.000 flavonóides diferentes foram descritos e as propriedades de muitos deles estudados. Os flavonóides são fenilbenzopironas de baixo peso molecular (fenilcromonas) com uma variedade de estruturas baseadas em um núcleo comum de três anéis. As propriedades farmacológicas dos flavonóides cobrem um amplo espectro de ações como a inibição de muitas enzimas, por exemplo, proteína quinase C, fosfolipase A<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>-ATP-ases, lipooxigenases e ciclooxigenases, inibem a proteína HIV-1, entre outras, e propriedades antitumorais, anti-inflamatórias, antitóxico, antialérgico, anticarcinogênico, antiviral e citotóxico (SHARMA et al., 2007; PAUL et al., 1997; KNEKT et al., 1997).

Talvez suas propriedades mais estudadas tenham sido seus efeitos antioxidantes, que refletem sua capacidade de proteger as células da morte produzida pelo estresse oxidativo, implicada na excitotoxicidade neuronal induzida por Ca<sup>2+</sup> e em várias patologias como as doenças de Alzheimer e Parkinson (MATSUZAKI et al., 2006; MATSUZAKI et al., 2007; NAKAJIMA et al., 2007). O efeito sedativo de alguns flavonóides glicosídicos também foi relatado (MEDINA et al., 1989; MEDINA et al., 1990).

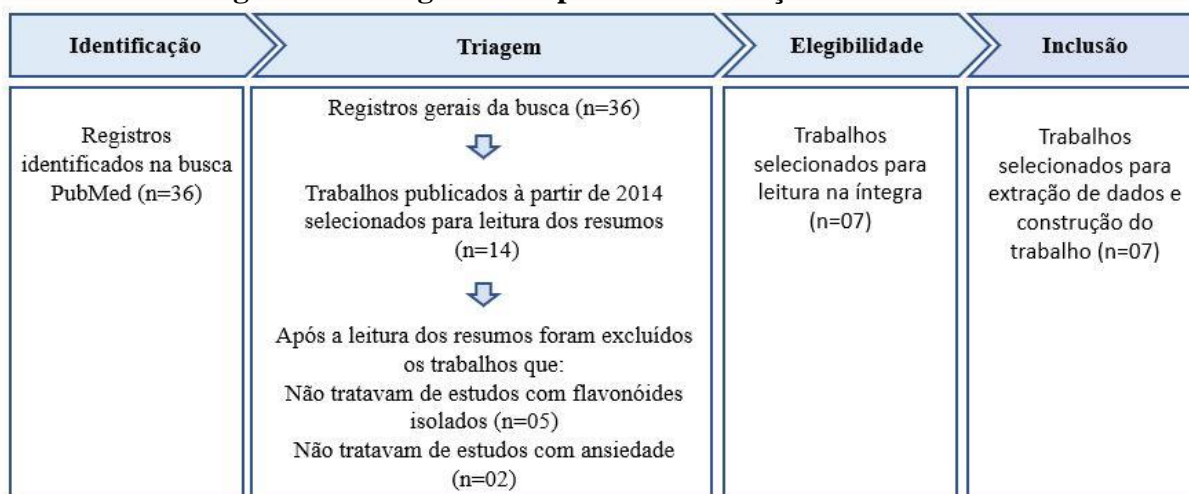
Muitos compostos flavonóides naturais tem afinidade como ligantes dos receptores GABA<sub>A</sub> na região do SNC, o que leva a hipótese de que eles agem como moléculas semelhante aos benzodiazepínicos (MARDER e PALADINI, 2002; FERNANDEZ et al., 2006). Estes compostos foram capazes de modelar correntes de cloreto geradas pelo GABA, seja positivamente ou negativamente (FERNANDEZ et al., 2006; HALL et al., 2005). Além de atuar

na via GABAérgica muitos estudos mostram a atividade ansiolítica dos flavonóides modulando as vias serotoninérgicas e também no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mostrando assim a sua potencialidade no tratamento dos transtornos de ansiedade, podendo atuar em mais de uma via (LIU et al., 2014; JIAN et al., 2016; PRAVINKUMAR et al., 2010).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados do PubMed (Us National Library of Medicine), apresentou um número de 36 trabalhos. E na triagem foram levados em consideração os artigos completos e publicados à partir de 2014, com um total de 14 artigos, que foram selecionados para serem analisados à partir da leitura dos resumos. Após essa leitura foram excluídos os trabalhos que estavam diretamente ligados ao tema, e os trabalhos que não tratavam de estudos com fravonóides isolados e também os que não tratavam de estudos com ansiedade foram excluídos, restando assim 07 artigos para leitura na íntegra, extração de dados e construção do trabalho (Figura 1).

**Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos trabalhos**




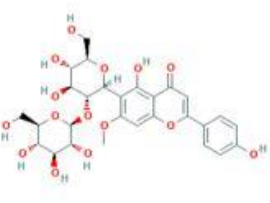
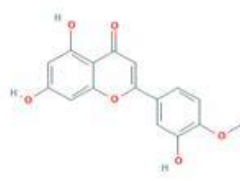
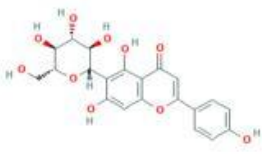
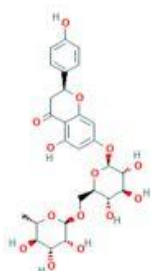
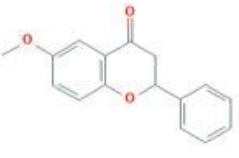

Fonte: LACERDA, D.C. 2019

Os trabalhos que foram selecionados para confecção desse trabalho são de diferentes países, sendo dois produzidos 02 trabalhos na China, 02 na Nigéria, 01 no Brasil, 01 no México e 01 no Paquistão. Trabalhos esses que estudaram a atividade ansiolítica de sete flavonóides diferentes (rutina, naringina, espinosina, diosmetina, isovitexina, narirutina e 6-



metoxiflavanona), dois deles estudaram a rutina, e um dos trabalhos estudou duas moléculas diferentes, diosmetina e isovitexina.

**Figura 2: Tabela com estrutura química dos flavonóides elencados nos trabalhos**

| Naringina  | Espinosina   | Diosmetina  | Isovitexina   |
|--|--|---|---|
|   |   |   |  |
| Narirutina   | 6-metoxiflavanona  | Rutina  |   |
|  |  |  |   |

Fonte: PUBCHEM

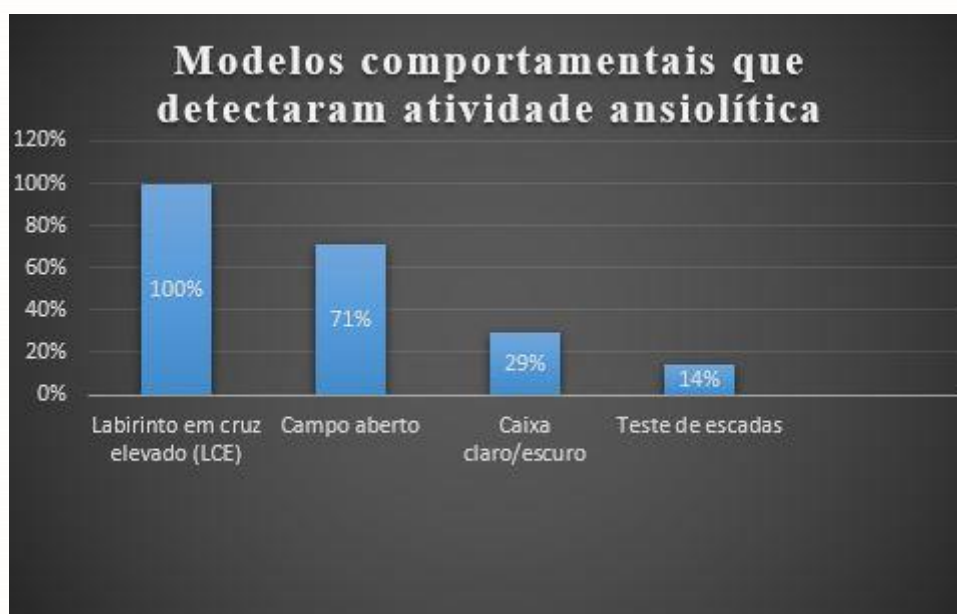
Os trabalhos usaram modelos comportamentais como metodologias na investigação da atividade ansiolítica das substâncias estudadas. Os modelos que os flavonóides demonstraram efeito ansiolítico foram o labirinto em Cruz elevado (100%), campo aberto (71%), caixa claro/escuro (29%), e teste de escadas (14%). Esses modelos se baseiam no princípio de que a ansiedade e/ou medo podem ser induzidos por algumas situações de novidade ou de conflito, eles podem ser avaliados em camundongos, determinando a intensidade do comportamento em uma área desconhecida pela evitação ou não do animal pela situação em que está exposto (CAPPELL E LEBLANC, 1973).

O labirinto em cruz elevado baseia-se na aversão natural dos roedores à altura e espaços abertos, ele é considerado um modelo animal de ansiedade etologicamente válido porque usa estímulos naturais (por exemplo, medo de novos espaços abertos e medo de se equilibrar em uma plataforma relativamente estreita e elevada) que pode levar alterações comportamentais semelhantes a ansiedade ou medo (LISTER, 1987; PELLOWS et al., 1985). E o teste da caixa claro/escuro é outro modelo amplamente utilizado, que se baseia na aversão que os roedores

tem a grandes espaços iluminados, dessa forma se o animal tiver um aumento no número de visitas ou no tempo de permanência na parte iluminada do aparelho, indica um possível estado ansiolítico do animal.

Já o teste do campo aberto se baseia na tendência natural dos roedores para permanecer perto da periferia de um ambiente novo e sua aversão a espaços abertos e iluminados. Acredita-se que a atividade na área central do campo aberto está correlacionada com o grau de medo, enquanto que a atividade na zona periférica e ao longo das paredes do aparelho reflete a atividade geral (BELZUNG E GRIEBEL, 2001; PRUT E BELZUNG, 2003). E o teste de escadaria é usado para avaliação da criação do animal, em função do número de degraus percorridos (SIMIAND et al., 1984).

**Figura 3: Gráfico com os modelos animais que demonstraram atividade ansiolítica dos flavonóides**



Fonte: LACERDA, D.C. 2019

Como ferramenta na investigação do mecanismo de ação das substâncias que demonstraram atividade ansiolítica, foi usando antagonistas que já tem o seu sítio de ligação conhecido, e os trabalhos selecionados para essa revisão utilizaram como antagonistas nessas o flumazenil (43%), picrotoxina (14%), piperazina (14%) e pentilenotetrazol (PTZ) (14%), além de usar também um método computacional de ancoragem molecular (29%). Essas metodologias se baseiam na idéia de que se o antagonista utilizado reverter os efeitos da substância que teve efeito ansiolítico, provavelmente essa substância está agindo pela mesma

via em que o antagonista atua. Um exemplo é a piperazina, antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, e no estudo em que ele antagonizou o efeito do flavonóide se sugeriu que o flavonóide agia nesses receptores (FLETCHER et al., 1996; FORSTER et al., 1995; JIE LIU et al., 2015).

A modelagem molecular é usada para simular o comportamento molecular em sistemas químicos ou biológicos (LEACH, 1996). Ela também pode ser definida como uma classe de trabalho computadorizado que aplica as leis da física suportadas com dados experimentais que podem ser usados para analisar moléculas incluindo número e tipos de átomos, natureza das ligações, comprimentos de ligação, ângulos e ângulos diédricos, molecular energia, otimização de geometria, entalpia e frequência vibracional de sistemas moleculares. A modelagem molecular também pode descrever a nucleofilicidade, a eletrofilia, os potenciais eletrostáticos e prever propriedades moleculares e biológicas para entender as relações estrutura-atividade para fornecer uma justificativa para o projeto de drogas (COHEN, 1996).

**Figura 4: Metodologias utilizadas para investigação do possível mecanismo de ação dos flavonóides**



Fonte: LACERDA, D.C. 2019

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados, podemos inferir que os flavonóides apresentam atividades farmacológicas importantes no sistema nervoso central, modulando vias importantes no que diz respeito a muitos transtornos psiquiátricos, e assim compreendem uma fonte promissora de

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

www.conapesc.com.br



compostos com atividades ansiolíticas e potencial elevado para serem testados na clínica para o tratamento dos transtornos de ansiedade.

## REFERÊNCIAS

- BALDERSTON, N.L. et al. 2017. Anxiety patients show reduced working memory related dlPFC activation during safety and threat. **Depress. Anxiety** 34, 25–36.
- BARNARD EA. et al. Molecular biology of the GABAA receptor. **Adv Exp Med Biol** 1988;236:31–45
- BELZUNG C, GRIEBEL G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. **Behav Brain Res.** 2001 Nov 1;125(1-2):141-9.
- CAPPELL, H., & LEBLANC, A. E. (1973). Punishment of saccharin drinking by amphetamine in rats and its reversal by chlordiazepoxide. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, 85(1), 97-104.
- COHEN, N.C., 1996. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, first ed. **Academic press, Inc.**, San Diego, CA, USA.
- FERNANDEZ, S.P. et al. 2006. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. **Eur. J. Pharmacol.** 539, 168–176.
- FLETCHER, A. et al. Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT1A receptor antagonist. **Behav Brain Res** 1996;73: 337–53.
- FORSTER, EA. et al. A pharmacological profile of the selective silent 5-HT1A receptor antagonist, WAY-100635. **Eur J Pharmacol** 1995; 281:81–8
- GRIEBEL, G. et al. 1999. Pharmacological studies on synthetic flavonoids: comparison with diazepam. **Neuropharmacology** 38, 965–977.
- HALL, B.J. et al. 2005. 6-Methylflavanone, a more efficacious positive allosteric modulator of gamma aminobutyric acid (GABA) action at human recombinant  $\alpha 2\beta 2\gamma 2L$  than at  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  and  $\alpha 1\beta 2$  GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. **Eur. J. Pharmacol.** 512, 97–104.
- HONG, X., HOPFINGER, A.J., 2003. 3D-pharmacophores of flavonoid binding at the benzodiazepine GABAA receptor site using 4D-QSAR analysis. **J. Chem. Info Model. Sci.** 43, 324–336.

JIAN LI. et al. 2016. Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in the Anxiolytic-Like Effects of Quercitrin and Evidence of the Involvement of the Monoaminergic System. **Evid Based Complement Alternat Med.** v.2016; 2016. PMC4889836

KARIM, N. et al. 2011. 3-Hydroxy-2'-methoxy-6-methylflavone: a potent anxiolytic with a unique selectivity profile at GABAA receptor subtypes. **Biochem. Pharm.** 82, 1971–1983.

KNEKT P. et al. Dietary flavonoids and risk of lung cancer and other malignant neoplasms. **Am. J. Epidemiol.** 1997;146:223–230. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009257.

KOEN, N., STEIN, D.J., 2011. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. **Dialogues Clin Neurosci** 13, 423-437.

LEACH, A. R., 1996. Principle and Applications of Molecular Modeling. Addison Wesley Longman Limited, Harlow, England.

LISTER RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology (Berl).** 1987;92(2):180-5.

Liu J. et al. GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice. **Pharmacol Biochem Behav.** 2015 Jan;128:41-9. doi: 10.1016/j.pbb.2014.11.003. Epub 2014 Nov 6.

MARDER, M., PALADINI, A.C., 2002. GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. **Curr. Top. Med. Chem.** 2, 853–867.

MATSUZAKI, K. et al. Nobiletin restoring  $\beta$ -amyloid-impaired CREB phosphorylation rescues memory deterioration in Alzheimer's disease model rats. **Neurosci. Lett.** 2006;400:230–234. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.077.

MATSUZAKI, K. et al. Nobiletin, a citrus flavonoid with neurotrophic action, augments protein kinase A-mediated phosphorylation of the AMPA receptor subunit, GluR1, and the postsynaptic receptor response to glutamate in murine hippocampus. **Eur. J. Pharmacol.** 2008;578:194–200. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.028.

MEDINA J.H. et al. 1989. Benzodiazepine-like molecules, as well as other ligands for the brain benzodiazepine receptors, are relatively common constituents of plants. **Biochem. Biophys. Res. Com.** 1989;165:547–553. doi: 10.1016/S0006-291X(89)80001-4.

MEDINA J.H. et al. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. **Biochem. Pharmacol.** 1990;40:2227–2231. doi: 10.1016/0006-2952(90)90716-X.

NAKAJIMA, A. et al. 2007. Nobiletin, a citrus flavonoid that improves memory impairment, rescues bulbectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. **J. Pharmacol. Sci.** 2007;105:122–126. doi: 10.1254/jphs.SC0070155.

NUNES-DE-SOUZA V. et al. 2007. 5-HT<sub>2</sub> receptor activation in the midbrain periaqueductal grey (PAG) reduces anxiety-like behaviour in mice. **Behavioural Brain Research**. 2008;187(1):72–79. doi: 10.1016/j.bbr.2007.08.030.

OLSEN RW, SIEGHART W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. **Update. Pharmacol Rev** 2008;60:243–60.

OVERSTREET DH. et al. Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. **Stress** 2003;6:101–10.

PAUL P. et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. **Am. J. Epidemiol.** 1997;26:167–181.

PELLOW, S. et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J Neurosci Methods**. 1985 Aug;14(3):149-67.

PRAVINKUMAR BHUTADA. et al. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. 34 (2010) 955–960.

PRUT L, BELZUNG C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur J Pharmacol**. 2003 Feb 28;463(1-3):3-33.

RAVINDRAN, L.N., STEIN, M.B., 2010. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. **J Clin Psychiatry** 71, 839-854.

RUDOLPH U. et al. Benzodiazepine actions mediated by specific  $\gamma$ -aminobutyric acid(A) receptor subtypes. **Nature**. 1999;401(6755):796–800. doi: 10.1038/44579.

SADOCK B. J., SADOCK V. A. Kplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry-Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. **9th. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins;** 2003.

SCHREIBER R, De VRY J. 5-HT(1A) receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression: multiple mechanisms. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 1993;17:87–104.

SHARMA V. et al. Modulation of interleukin-1 $\beta$  mediated inflammatory response in human astrocytes by flavonoids: Implications in neuroprotection. **Brain Res. Bull.** 2007;73:55–63. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.016.

SIMIAND, J., KEANE, P., MORRE, M., 1984. The staircase test in mice: a simple and efficient procedure for primary screening of anxiolytic agents. **Psychopharmacol.** (Berl.) 84, 48–53.

SMITH GW. et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. **Neuron** 1998;20:1093–102.

TIMPL, P. et al. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. **Nat Genet** 1998;19:162–6.

TODOROVIC, C. et al. The role of CRF receptors in anxiety and depression: implications of the novel CRF1 agonist cortagine. **Neurosci Biobehav Rev** 2005;29:1323–33.

VALE WW. et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. **Science** 1981;213: 1394–7.

VYTAL, K. et al. 2012. Describing the interplay between anxiety and cognition: from impaired performance under low cognitive load to reduced anxiety under high load.

**Psychophysiology** 49, 842–852.

WHITING, P.J., 2006. GABA-A receptors: a viable target for novel anxiolytics? **Current Opinion in Pharmacology** 6 (1), 24–29.

WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology, 2000. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. **Bull. World Health Organ.** 78, 413–426.