

ABORDAGENS NÃO-FARMACOLÓGICAS PARA REDUZIR O ESTRESSE OXIDATIVO EM ADULTOS COM DEPRESSÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Yasmim Skarlet de Medeiros Diniz¹;

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/2023939293252832>

Gabriela da Cunha Januário²;

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Passos, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/4204843373246475>

Alisson Júnior dos Santos³;

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Passos, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/7870645451224584>

Carolina Santiago Vieira⁴;

Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS-FIOCRUZ), Salvador, Bahia.

<http://lattes.cnpq.br/1215801885062070>

Fernanda Daniela Dornelas Nunes⁵.

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Passos, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/4374167730066024>

RESUMO: Realizou-se uma revisão integrativa de intervenções não farmacológicas para adultos com depressão. Foram encontrados 415 estudos em quatro bases de dados, dos quais 5 atenderam aos critérios de inclusão, indicando escassez de pesquisas sobre o tema. O tipo de intervenção mais utilizada foram as terapias compostas de curcumina, probióticos e vitamina D, probióticos e vitamina C, e ômega 3, sendo que os probióticos foram os mais frequentes. Intervenções não farmacológicas ajudam a melhorar os sintomas depressivos e de ansiedade, por isso há a necessidade de realizar mais estudos sobre este tema no Brasil e no restante da América Latina.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão. Antioxidantes. Estresse oxidativo.

NON-PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO REDUCE OXIDATIVE STRESS IN ADULTS WITH DEPRESSION: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: An integrative review of non-pharmacological interventions for adults with depression was conducted. A total of 415 studies were found in four databases, of which 5 met the inclusion criteria, indicating a scarcity of research on the topic. The most commonly used type of intervention was therapies consisting of curcumin, probiotics and vitamin D, probiotics and vitamin C, and omega-3, with probiotics being the most frequent. Non-pharmacological interventions help improve depressive and anxiety symptoms, so there is a need for more studies on this topic in Brazil and the rest of Latin America.

KEY-WORDS: Depression. Antioxidant. Oxidative stress.

INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo (EO) é um processo biológico que ocorre mediante um desequilíbrio entre a produção de radicais livres (RL), espécies reativas de oxigênio (ERO) e os mecanismos antioxidantes contrários, levando ao dano celular, de lipídios, do DNA e entre outros. As ERO são frutos do processo de fosforilação oxidativa nas mitocôndrias para produção de Adenosina trifosfato (ATP), sobretudo para uma atividade neuronal intensiva (SEPEHRMANESH *et al.*, 2016). O cérebro é o órgão que mais consome oxigênio (O₂), chegando a 20% do total disponível, e embora realize uma regulação cuidadosa do uso de O₂, devido seu potencial mutagênico e tóxico, o cérebro permanece altamente susceptível ao estresse oxidativo, visto os papéis biologicamente úteis desses componentes, como do óxido nítrico chamado sinalização redox (ESMAILY *et al.*, 2015).

Além do alto consumo de O₂ e a necessidade redox, o cérebro possui diversos mecanismos que resultam em maior produção de RL e ERO, como o fluxo de Ca²⁺ nos terminais pré-sinápticos responsáveis pela plasticidade sináptica bidirecional, metabolização da glicose, metabolismo de neurotransmissores aminas ou auto oxidação de neurotransmissores catalisadas por metais de transição, oxidação de lipídios para gerar maior rendimento de ATP e, é claro, por se tratar de um órgão deficiente em defesa antioxidante endógeno, se comparado a outros tecidos, levando a uma suscetibilidade inata ao estresse oxidativo (KURUTAS, 2016).

Sendo assim, a frequente associação entre o dano oxidativo e doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas não é surpreendente e, embora muitos estudos já tenham estabelecido uma ligação entre o EO e os transtornos mentais, a relação causal ainda não foi completamente determinada, como é o caso do transtorno depressivo. A depressão é um distúrbio multifatorial, determinada sobretudo pela relação biológica e ambiental. Diversas teorias se propõem a explicar sua fisiopatologia, porém a mesma ainda não foi completamente desvendada. A principal hipótese, e mais amplamente aceita

hoje, está relacionada a depleção dos níveis de monoaminas nas terminações sinápticas (serotonina, noradrenalina e dopamina) e é sob ela que se sustenta a maioria das terapêuticas medicamentosas (MOLUDI *et al.*, 2019).

Contudo, nos últimos anos, vem-se estudando cada vez mais o papel do EO na depressão, suas implicações clínicas e farmacológicas. Entende-se que os elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias decorrentes de processos inflamatórios, disfunção mitocondrial, hiper estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também são responsáveis por uma diminuição neurogênica e uma reorganização patológica do sistema nervoso central (SNC), na depressão (KHAJEHNASIRI *et al.*, 2015). Um estudo apontou o estresse oxidativo como importante agente na redução volumétrica no hipocampo e córtex pré-frontal de animais, outro identificou genes relacionados a antioxidantes reduzidos e redução dos telômeros em oligodentrócitos em pacientes com depressão, quando comparados aos controles, evidenciando alterações na função cerebral e plasticidade neuronal, além de vários outros estudos que apontam o aumento de componentes oxidantes e a redução de antioxidantes em pacientes depressivos (LINDQVIST *et al.*, 2017).

Ao identificar o EO como uma nova forma de compreender a causa ou consequência do transtorno depressivo, isso nos permite abrir caminho para novas abordagens terapêuticas, seja farmacológica ou alternativa complementar, que visem a prevenção ou tratamento da doença. Ademais, cada vez mais busca-se opções de tratamento menos invasivas, com redução dos efeitos adversos, e dessa maneira, os métodos não farmacológicos podem contribuir com a administração medicamentosa, isto é, atingir efeitos esperados com menores doses, menor associação de antidepressivos, e até mesmo uma continuidade do tratamento após a alta.

Além disso, o sistema de saúde ainda não consegue contemplar a necessidade de tratamento devido à alta incidência e prevalência desse transtorno. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 76% a 85% das pessoas com transtornos mentais em países de baixa e média renda não recebem tratamento, em países de alta renda, os números ainda são elevados: 35% a 50% da população, assim os tratamentos não-farmacológicos também podem ser opções economicamente mais viáveis.

OBJETIVO

Investigar o cenário de artigos científicos publicados entre os anos de 2015 a 2020 sobre métodos não-farmacológicos que se propõem a modular a resposta ao estresse oxidativo como estratégia terapêutica para a depressão em adultos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, que envolveu a análise de estudos clínicos relevantes, síntese das evidências existentes e identificação de lacunas. A revisão foi

realizada em seis etapas: identificação do tópico e seleção da questão norteadora; determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; estabelecimento das informações a serem extraídas das pesquisas selecionadas e categorização; avaliação dos estudos incluídos; interpretação de resultados; apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

A questão norteadora para a revisão integrativa foi: Quais evidências científicas foram produzidas entre os anos de 2015 a 2020 sobre métodos não farmacológicos são eficientes para redução do estresse oxidativo em adultos com depressão? A questão foi formulada por meio do acrônimo Population, Intervention, Control, Outcomes e Study design- PICos - P (paciente ou problema): adultos com depressão; I (intervenção): intervenção de terapia com métodos não farmacológicos; Co (contexto): métodos farmacológicos/nenhum tratamento ou nenhuma assistência obtendo ação antioxidante ou redução do estresse oxidativo); S (desenho do estudo): estudos clínicos.

A busca foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e), SciVerse Scopus (Scopus), Embase e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) usando as combinações de termos apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Combinação de termos utilizados em cada base de dados para busca dos artigos.

Base de dados	Combinação de termos
PubMed	(“oxidative stress” AND “Lipid Peroxidation”) AND (“depression”) AND (“Antioxidant”) AND (mh:(“Curcumin” OR “Diferuloylmethane” OR “Turmeric Yellow”)) OR (mh:(“Physical activity” OR “Exercise”)) OR (mh:(“weight loss”)) OR (mh:(“Phaseolus vulgaris” OR “Phaseolus”)) OR (mh:(“Cynara scolymus” OR “Artichoke”)) OR (mh:(“Polyphenols”)) OR (mh:(“Ascorbic Acid” OR “Vitamin C”)) OR (mh:(“Plant Extracts”)) OR (mh:(“Crocus Sativus” OR “Saffron”)) OR (mh:(“Phytotherapy” OR “Herb Therapy”)) OR (mh:(“Euterpe” OR “Acai Berries” OR “Açaí”)) OR (mh:(“Fatty Acids” OR “Fatty Acids, Omega-3”)) OR (mh:(“vitamin B12” OR “Cobalamin” OR “Cyanocobalamin”)) OR (mh:(“Vitamin D”)) OR (mh:(“Dietary Supplements”)) OR (mh:(“polyphenol”)) OR (mh:(“Punicaceae” OR “Pomegranate”)) OR (mh:(“Cocoa”)) OR (mh:(“Camellia sinensis” OR “Thea sinensis” OR “green tea”)) OR (mh:(“Sesamum” OR “Sesame” OR “Sesame Oil”)) OR (mh:(“Polygonum”)) OR (mh:(“Ginger” OR “Zingiber officinale”)) OR (“Fruit and Vegetable Juices”)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (“oxidative stress” AND “Lipid Peroxidation” AND depression AND antioxidant) AND TITLE-ABS-KEY (curcumin OR diferuloylmethane OR “Tumeric Yellow” OR “physical activity” OR exercise OR “weight loss” OR phaseolus OR “Cynara scolymus” OR artichoke OR polyphenols OR “Ascorbic acid” OR “Vitamin C” OR “Plant extracts” OR “crocus sativus” OR “saffron”) OR TITLE-ABS-KEY (phytotherapy OR “Herb therapy” OR euterpe OR “Acai Berries” OR açaí OR “fatty acids” OR “Omega-3” OR “Vitamin B12” OR cobalamin OR cyanocobalamin OR “Vitamin D” OR polyphenol OR punicaceae OR pomegranate OR cocoa OR “Camellia sinensis” OR “green tea”) OR TITLE-ABS-KEY (sesamum OR sesame OR “sesame Oil” OR polygonum OR ginger OR “zingiber officinale” OR “fruit and vegetable juices” OR “Dietary Supplements”))

Embase ('oxidative stress':ti,ab,kw OR 'lipid peroxidation':ti,ab,kw) AND depression:ti,ab,kw AND antioxidant:ti,ab,kw AND (exercise:ti,ab,kw OR 'physical activity':ti,ab,kw OR 'weight loss program':ti,ab,kw OR phaseolus:ti,ab,kw OR vitamin:ti,ab,kw OR artichoke:ti,ab,kw OR 'crocus sativus':ti,ab,kw OR phytotherapy:ti,ab,kw OR euterpe:ti,ab,kw OR 'fatty acid':ti,ab,kw OR 'omega 3 fatty acid':ti,ab,kw OR curcumin:ti,ab,kw OR cacao:ti,ab,kw OR tea:ti,ab,kw OR sesame:ti,ab,kw OR polygonum:ti,ab,kw OR ginger:ti,ab,kw OR pomegranate:ti,ab,kw OR polyphenol:ti,ab,kw OR 'dietary supplement':ti,ab,kw OR 'fruit and vegetable juice':ti,ab,kw)

CINAHL (TX ("oxidative stress" OR "lipid Peroxidation") AND depression AND antioxidants) AND (("Curcumin" OR "Diferuloylmethane" OR "Turmeric Yellow") OR ("Physical activity" OR "Exercise") OR ("weight loss") OR ("Phaseolus vulgaris" OR "Phaseolus nanus") OR ("Cynara scolymus" OR "Artichoke") OR ("Polyphenols") OR ("Ascorbic Acid" OR "Vitamin C") OR ("Plant Extracts") OR ("Crocus Sativus" OR "Saffron") OR ("Phytotherapy" OR "Herb Therapy") OR ("Euterpe" OR "Acai Berries" OR "Açaí") OR ("Fatty Acids" OR "Fatty Acids, Omega-3") OR ("vitamin B12" OR "Cobalamin" OR "Cyanocobalamin") OR ("Vitamin D") OR ("Dietary Supplements") OR ("Punicaceae" OR "Pomegranate") OR ("Cocoa") OR ("Camellia sinensis" OR "Thea sinensis" OR "green tea") OR ("Sesamum" OR "Sesame" OR "Sesame Oil") OR ("Polygonum") OR ("Ginger" OR "Zingiber officinale") OR ("Fruit and Vegetable Juices"))

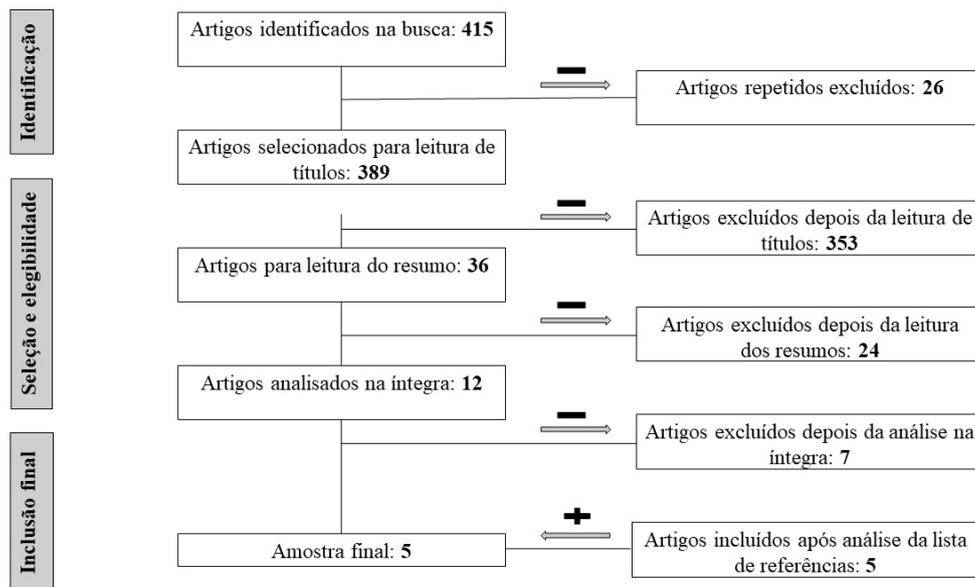
Fonte: elaborado pelos autores.

Os critérios de inclusão adotados foram: descrição ou discussão da terapia não farmacológica de adultos com depressão (definidos como aqueles que apresentam sinais e sintomas de acordo com os critérios estabelecidos no capítulo sobre “Transtornos depressivos” do DSM-V); publicados em inglês, espanhol ou português e listados nas bases de dados de 2015 a 2020 e tendo como tipo de estudo ensaios clínicos. Foram excluídos editoriais, dissertações e teses.

A busca foi realizada por meio de dois pesquisadores de maneira independente utilizando as estratégias de busca descritas anteriormente. A análise de compatibilidade dos estudos selecionados entre os avaliadores foi realizada por meio da plataforma Ryan. Permaneceu-se no estudo somente os artigos com 100% de concordância entre os avaliadores, após cada etapa de busca, que compreendeu: a) busca nas bases de dados com as palavras-chave pré-estabelecidas; b) leitura de títulos; c) leitura de resumos e por fim d) leitura na íntegra.

A busca inicial encontrou 236 artigos na PubMed, 77 artigos na Scopus, 62 na Embase e 40 na CINAHL, totalizando 415 artigos encontrados. Foram excluídos 26 artigos repetidos em outras bases e 377 artigos após leitura dos títulos e resumos. Dos 12 artigos analisados na íntegra, 5 respondiam à questão norteadora do estudo e, portanto, foram selecionados para revisão. A Figura 1 mostra o fluxograma de cada etapa do processo de seleção dos artigos obtidos no presente estudo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: elaborado pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Três das publicações selecionadas para revisão foram recuperadas da CINAHL e duas na BVS as quais atenderam aos critérios de inclusão para esta pesquisa. Embora esses dois indexadores apresentem bastante literatura nacional, aqui pode-se observar a escassez de estudos publicados sobre o tema no Brasil e na América Latina.

Os estudos incluídos na revisão eram todos ensaios randomizados, duplo-cego. O país que contribuiu com o maior número de estudos foi o Irã (quatro artigos) e um em parceria entre Reino Unido e Irã (1 artigo). A intervenção mais encontrada foi a terapia com probióticos (dois artigos), seguida de curcumina, vitamina D e ômega três com um artigo cada. A amostra variou entre 35 e 136 participantes. Todos os artigos selecionados foram publicados em inglês. Três artigos foram publicados em periódicos que abrangem a área de nutrição e dois artigos de periódicos médicos. Em relação à classificação do nível de evidência, os cinco artigos foram classificados como nível de evidência E-I (evidência derivada de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado e duplo cego).

A Tabela 2 resume os principais objetivos dos estudos, resultados e conclusões.

Tabela 2 – Principais objetivos, resultados e conclusões dos artigos selecionados.

ID	Principais objetivos	Principais resultados e conclusões
1	Investigar a eficácia da curcumina, na frequência de sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos obesos	Efeito anti-ansiedade significativo dos curcuminoides em indivíduos obesos após uma suplementação de 4 semanas. Logo, a curcumina tem um efeito potencial anti-ansiedade em indivíduos com obesidade.
2	Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos nos sintomas de depressão, medidas de qualidade de vida e biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes com infarto do miocárdio (IM)	Observou-se diminuição de sintomas depressivos no grupo que recebeu probióticos, bem como este grupo também teve melhor qualidade de vida em relação ao grupo controle, além de ter apresentado maior capacidade anti-oxidante total, aumento da proteína C reativa e diminuição das concentrações de um dos marcadores de estresse oxidativo mais utilizado que é o malondialdeído. Esses resultados fornecem evidências preliminares de que a suplementação de probióticos em pacientes com intervenção coronariana percutânea pós-IM tem efeito benéfico sobre sintomas depressivos e marcadores de estresse oxidativo e inflamação.
3	Investigar os efeitos da suplementação de vitamina D no estado clínico e metabólico de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM)	A suplementação de vitamina D em pacientes com TDM por 8 semanas teve efeito do tipo antidepressivo, impactando na diminuição dos sintomas depressivos, indicadores de homeostase da glicose e estresse oxidativo
4	Avaliar os efeitos favoráveis da suplementação de probióticos sobre os sintomas de depressão, parâmetros de homeostase da glicose, concentrações de lipídios, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com TDM	Após 8 semanas de intervenção, os pacientes que receberam suplementos probióticos tiveram uma diminuição significativa dos escores totais do Inventário de Depressão de Beck ($-5,7 \pm 6,4$ vs. $-1,5 \pm 4,8$, $P = 0,001$) em comparação com o placebo. Além disso, diminuições significativas nos níveis séricos de insulina ($-2,3 \pm 4,1$ vs. $2,6 \pm 9,3$ $\mu\text{IU/mL}$, $P = 0,03$), avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina ($-0,6 \pm 1,2$ vs. $0,6 \pm 2,1$, $P = 0,03$), e concentrações séricas de hs-CRP ($-1138,7 \pm 2274,9$ vs. $188,4 \pm 1455,5$ ng/mL , $P = 0,03$). Além disso, tomar probióticos resultou em um aumento significativo nos níveis plasmáticos totais de glutatona
5	Avaliar se a suplementação de ômega-3 e vitamina C separadamente e em combinação tem um efeito benéfico e/ou sinérgico na capacidade antioxidante total sérica, concentração de malondialdeído e sintomas depressivos em trabalhadores por turnos	Houve redução significativa de sintomas depressivos em todos os 4 grupos, no entanto, o nível de diminuição foi maior no grupo de suplementação de ácido graxo ômega-3 (sozinho) (média de diminuição da pontuação de 6,29) ($p < 0,001$). Houve uma diminuição significativa de malondialdeído nos grupos com ácidos graxos ômega-3 (média de redução de $0,78 \mu\text{mol/L} \pm 1,64 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0,014$) ou suplementação de vitamina C isolada (média de redução de $0,74 \mu\text{mol/L} \pm 1,55 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0,014$), mas não em combinação

Fonte: Elaborado pelos autores.

O objetivo desta revisão integrativa foi descrever as evidências atuais sobre intervenções não farmacológicas para a redução de estresse oxidativo em adultos com depressão. Ressalta-se que ainda há pouca literatura brasileira e latino-americana sobre o assunto, como fica claro pela ausência de estudos realizados nessa região na presente pesquisa. Isso corrobora com uma revisão sistemática que verificou que a administração crônica de probióticos, possivelmente, acelera a recuperação fisiológica e exerce efeitos benéficos a nível intestinal, comportamental e central, indicando os probióticos como um tratamento adjuvante para um subgrupo de indivíduos deprimidos, os quais podem apresentar comorbidades dismetabólicas. Nos estudos que compoem esta revisão houve dois deles que evidenciaram que a intervenção com suplementação de probióticos foi eficaz para pessoas com depressão, bem como os outros três estudos sugeriram que as terapias não farmacológicas como curcumina, vitamina D e ômega 3 são viáveis e produzem melhoras clinicamente significativas nos sintomas de ansiedade.

Produtos naturais têm boa aceitabilidade cultural, adequada compatibilidade com o corpo humano e geralmente menos efeitos colaterais. Além disso, grande parte da população mundial utiliza fitoterápicos na atenção primária à saúde, principalmente em países em desenvolvimento. Conforme definido pela OMS, a medicina tradicional envolve aplicações terapêuticas que existiam cem anos antes do desenvolvimento e uso dos sistemas médicos modernos. O uso de fitoterápicos tem aumentado significativamente nos últimos anos. Índia, China e outros países estabeleceram sistemas de medicina tradicional nos quais a terapêutica mediada por plantas desempenha um papel importante na gestão da saúde (AKKASHEH *et al.*, 2016).

Em Ayurveda, o sistema indiano de medicina, a palavra medhya significa uma substância que aumenta ou beneficia medha (inteligência), dhriti (concentração) e retenção, e smiriti (memória). Eles são chamados de nootrópicos na farmacologia moderna. A maioria dos medicamentos são classificados como rasayanas (agentes rejuvenescedores), que, segundo os médicos ayurvédicos, aumentam a expectativa de vida e retardam o envelhecimento, reduzindo os efeitos degenerativos do envelhecimento. Na medicina moderna, as rasayanas também atuam como anti-stress ou adaptogens, que podem ser usadas para tratar, por exemplo, diferentes doenças do sistema nervoso central (BALI, SALVE, 2019).

Muitas dessas terapias naturais tem sido associadas à melhora da sintomatologia de doenças e transtornos psiquiátricos como a depressão. Estes resultados são evidenciados por meio da mensuração de estresse oxidativo em pacientes com depressão que apresentaram melhora do padrão inflamatório, concomitantemente aos sintomas depressivos (LINDQVIST *et al.*, 2017).

A produção de EROs envolve múltiplos mecanismos biológicos. Tais mecanismos incluem processos metabólicos, inflamação, estresse, sistema imunológico, drogas e produtos químicos tóxicos, radiação, poluição e fatores dietéticos. Diferentes processos metabólicos,

incluindo a atividade enzimática da citocromo oxidase mitocondrial, são responsáveis pela produção de radicais livres como radicais de oxigênio e EROs nas mitocôndrias. As mitocôndrias são as organelas centrais das células que produzem constantemente grandes quantidades de radicais livres. A cadeia respiratória mitocondrial também produz óxido nítrico em condições de hipóxia, levando à produção de espécies reativas de nitrogênio (RNS). Também produz outros aldeídos reativos, incluindo 4-hidroxinonal e malondialdeído, e mais peroxidação lipídica. A peroxidação lipídica também é uma importante fonte de radicais livres. Durante a inflamação, mastócitos e leucócitos são absorvidos, causando uma explosão respiratória devido ao aumento do consumo de oxigênio e um aumento relativo na liberação e acúmulo de EROs no local da lesão (DANTA; PIPLANI, 2014). O estresse mental desencadeia a produção de radicais livres e hormônios que regulam a resposta ao estresse; por exemplo, as catecolaminas e o cortisol se decompõem em radicais livres prejudiciais. A diferença entre a produção de radicais livres, metabólitos reativos (ROS ou oxidantes) e sua eliminação por meio de mecanismos antioxidantes protetores é chamada de estresse oxidativo. Neste caso, os antioxidantes celulares são incapazes de manter ROS ou RNS abaixo dos níveis limiares devido à superprodução de ROS/RNS ou privação das defesas antioxidantes celulares. Mecanismos de defesa antioxidante prejudicados e formação excessiva de radicais livres oxidativos são observados no processo de envelhecimento, em várias doenças neurodegenerativas e psiquiátricas como a depressão (MOURTAS *et al.*, 2011).

No SNC, os antioxidantes mostram seu efeito de duas maneiras diferentes: sistemas de defesa antioxidante e processos de reparo antioxidante. No primeiro, eles mostram seus efeitos contra o dano oxidativo, inclusive inibindo a geração de EROs. Já no segundo, durante o processo de reparo antioxidante, estes eliminam biomoléculas danificadas antes que seu acúmulo prejudique o metabolismo celular. Seu mecanismo envolve a correção do ácido nucleico danificado oxidativamente por enzimas específicas e eliminar proteínas oxidadas com a ajuda do sistema proteolítico. Os antioxidantes são principalmente de dois tipos: antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Aqueles enzimáticos incluem catalase, glutathione peroxidase e superóxido dismutase, enquanto os não enzimáticos incluem antioxidantes tiol (glutathione, tioredoxina e ácido lipóico), vitaminas E e C, melatonina, flavonóides naturais, carotenóides e entre outros compostos (MOURTAS *et al.*, 2011).

Um dos compostos naturais que emergiram na presente revisão integrativa possibilitou a visualização do efeito da curcumina em pacientes com depressão. A literatura já evidenciou também seu efeito inibitório sobre o rotavírus humano em cultura de células, bem como seu efeito terapêutico combinado em lipossoma para a doença de Alzheimer. Em modelo de esclerose múltipla a curcumina atenuou sintomas neurológicos além de ter aumentado a neuroproteção e reparo de mielina. Um estudo em modelo animal também avaliou o potencial terapêutico da curcumina na reversão da depressão e pseudodemência, em que os níveis elevados de corticosterona, níveis hipocámpais de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), 5-Hidroxitriptamina serotonina (5-HT), dopamina e acetilcolina

foram efetivamente restauradas após o tratamento com curcumina (DANTA; PIPLANI, 2014; ESMAILY *et al.*, 2015).

Em relação ao efeito antidepressivo dos probióticos nos dois estudos que compoam a revisão é interessante salientar que alterações comportamentais relacionadas a microbiota intestinal também foram descritas na literatura em modelos animais. Em camundongos germ-free observou-se que a ausência de microbiota influencia negativamente a habilidade dos animais em reconhecerem outros camundongos. Bem como, foram observadas similaridades com comportamento do tipo ansiedade e depressão. Probióticos que têm um benefício positivo para a saúde mental foram definidos como psicobióticos. Recentemente estudos com indivíduos saudáveis sugerem que certas cepas bacterianas têm atividade psicobiótica. Porém, há necessidade de estudos controlados com placebo mais abrangentes a serem realizados em voluntários saudáveis e principalmente em populações clínicas (KHAJEHNASIRI *et al.*, 2015).

Um dos estudos da presente revisão analisou o efeito antidepressivo dos probióticos concomitantemente à suplementação com vitamina D. Sabe-se que os receptores de vitamina D foram detectados em áreas do cérebro associadas à depressão, como o córtex pré-frontal, o hipotálamo e a substância negra. Portanto, esta vitamina é considerada um neurosteróide. Verificou-se também que a vitamina D aumenta a expressão de genes que codificam a tirosina hidroxilase, a qual é um precursor da dopamina e da norepinefrina. Foi evidenciado que a suplementação de vitamina D em pacientes com depressão melhora os sintomas depressivos, isso foi demonstrado em revisão sistemática (SEPEHRMANESH *et al.*, 2016).

Ômega-3 foi outro composto natural identificado como uma substância que apresentou efeitos antidepressivos consideráveis nesta revisão. O homem é capaz de sintetizar a maioria dos ácidos graxos através de precursores, como o acetil coenzima A ou malonil coenzima A. Entretanto, não possui o sistema enzimático (dessaturases e hidrogenases) adequado à síntese de alguns ácidos graxos polinsaturados denominados de essenciais e devendo estes ser, obrigatoriamente, obtidos pela dieta. Destes ácidos graxos os mais importantes são o ácido linoleico (AL) (C18:2, n-6, 9 cis) que representa a família dos ômega-6 e o ácido alfa-linolênico (ALA) (C18:3, n-3, 6, 9 cis) que representa a família dos ômega-3 (KHAJEHNASIRI *et al.*, 2015).

Os ácidos graxos ômega 3 são importantes para o SNC, pois no adulto, aproximadamente 35% do conteúdo lipídico do cérebro são ácidos graxos polinsaturados. Além destes ácidos graxos estarem presentes nas membranas das células nervosas, eles também participam da constituição da bainha de mielina que é responsável pela eficiência da transmissão sináptica, sendo esta bainha constituída por fosfolípidos, ácidos graxos e colesterol. O potencial deficitário de ômega-3 no organismo humano é tão grande que influencia em cada uma das hipóteses para depressão, monoaminérgica, neurotrófica, neuroinflamatória e neurogênica. O aumento da incidência de depressão nos países

ocidentais tem sido associado às alterações que a alimentação tem sofrido ao longo do tempo, principalmente devido a desequilíbrios nutricionais como o déficit em ácidos graxos ômega 3 mas também a desproporcionalidade entre ácidos graxos ômega 6 e ômega 3 (LINDQVIST *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se que as medidas não-farmacológicas tiveram efeito na diminuição dos sintomas depressivos nos participantes dos estudos incluídos na revisão. Apesar do potencial terapêutico dos fitoterápicos na depressão ter sido explorado, poucos ensaios clínicos controlados foram identificados, com a maioria apresentando limitações metodológicas. O desafio é continuar a produção científica em direção aos estudos translacionais que sustentem a confiabilidade e reprodutibilidade na clínica com o objetivo de utilizar dos efeitos terapêuticos principalmente de compostos como a curcumina, os probióticos e ômega 3.

REFERÊNCIAS

AKKASHEH, G. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 315-20, 2016.

BALI, N., SALVE, P. Selegiline nanoparticle embedded transdermal film: An alternative approach for brain targeting in Parkinson's disease. **J Drug Delivery Sci Technol [Internet]**, v. 54, p. 101299, 2019.

DANTA, C. C., PIPLANI, P. The discovery and development of new potential antioxidant agents for the treatment of neurodegenerative diseases. **Expert Opin Drug Discov**, v. 9, n. 10, p. 1205-22, 2014.

ESMAILY, H. et al. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. **Chinese journal of integrative medicine**, v. 21, n. 5, p. 332–338, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11655-015-2160-z>

KHAJEHNASIRI, F. et al. Are Supplementation of Omega-3 and Ascorbic Acid Effective in Reducing Oxidative Stress and Depression among Depressed Shift Workers?. **International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition**, v. 85, n. 5-6, p. 299–310, 2015. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000249>

KURUTAS, E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. **Nutrition journal**, v. 15, n. 1, p. 71, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>

LINDQVIST, D. et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in

major depression. **Nutrients**, v. 6, n. 4, p.1501-18, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.031>

MOLUDI, J. et al. The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: Results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. **Psychosomatic medicine**, v. 81, n. 9, p. 770–777, 2019. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000749>

MOURTAS, S. et al. Curcumin-decorated nanoliposomes with very high affinity for amyloid- β 1-42 peptide. **Biomaterials**, v. 32, n. 6, p. 1635-45, 2011.

SEPEHRMANESH, Z. et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 2, p. 243–248, 2016. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218883>