

## TRANSTORNOS DO HUMOR E O USO DE PLANTAS MEDICINAIS

---

*Data de submissão:*

*Data de aceite: 01/10/2024*

### **Eduardo Batista Soares Neto**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Antônio Guilherme Silva Santos**

Discente do curso de farmácia da Universidade Federal do Piauí

### **Suyanne Kássia Soares Pereira**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Marcelly Do Nascimento Sousa**

Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí

### **Luciano Da Silva Lopes**

Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí

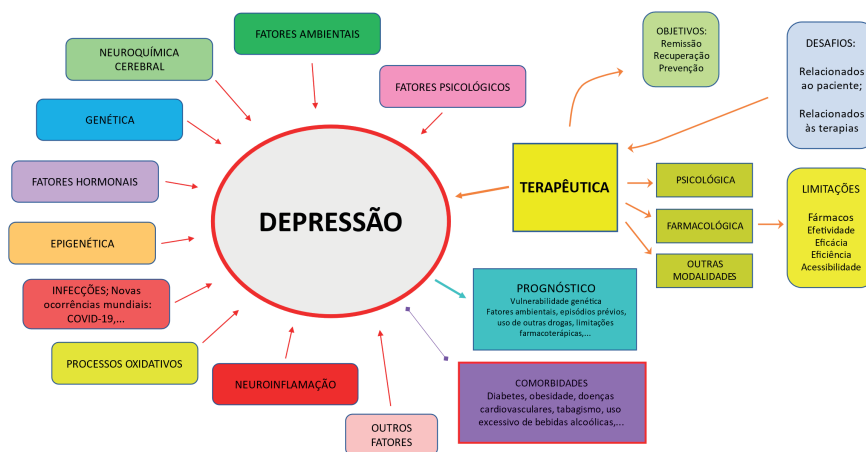
### **ASPECTOS GERAIS E DESAFIOS**

A depressão<sup>1</sup>, enquanto doença, se apresenta como um desafio à Medicina desde a antiguidade, assim mantendo-se apesar do vertiginoso crescimento tanto no conhecimento relativo à doença quanto à sua terapêutica. Na atualidade, a depressão persiste como uma enfermidade preocupante e em crescente aumento de casos. Segundo a OMS a prevalência global de transtornos mentais em 2019 orbitava em 970 milhões de pessoas; destes, as desordens depressivas representavam 28,9%, ou seja, cerca de 280 milhões vivendo com estas alterações (WHO, 2022). Números que são aumentados com a ocorrência de eventos estressores, como, *e.g.*, pandemias, conflitos populacionais e crises financeiras. O surgimento da pandemia da COVID-19 levou a um acréscimo, no mundo, nos

---

1 Utilizaremos ao longo deste capítulo os termos “depressão”, “transtorno depressivo” e “transtorno depressivo maior”, como sinônimos para a enfermidade caracterizada pelo último, às vezes também denominada de depressão unipolar. Este especificador “unipolar” a diferencia dos quadros depressivos que ocorrem nos transtornos bipolar do humor, onde existem quadros de mania – relacionando-se ao transtorno bipolar tipo I – ou hipomania – transtorno bipolar tipo II – ou a presença de sintomas hipomaniacos – associados a sintomas depressivos, configurando um dos critérios para o transtorno ciclotímico (APA, 2022).

casos de transtornos depressivos maiores, ao longo do ano de 2020, de 27,6% (COVID-19 *Mental Disorders Collaborators*, 2021). Ainda conforme a OMS (WHO, 2022), apresenta-se, os transtornos depressivos, como a segunda das dez principais causas globais de anos vividos com deficiência. Alertando-se sobre maneira para a depressão mental com as suas consequências para a humanidade.



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Lopes et al., 2022; Maletic; Raison, 2009; Nestler et al., 2002; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2014.

Figura 1: A depressão – aspectos gerais.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E EVOLUTIVOS

Epidemiologicamente o transtorno depressivo se destaca com uma prevalência média, ao longo da vida, de 12% (APA, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017); com taxa cerca de três vezes maior na faixa etária de 18-29 anos em comparação à de maiores de 60 anos (APA, 2022).

Gênero, traços de personalidade como o neuroticismo, vivências adversas na infância e ocorrências estressantes na vida se evidenciam como fatores de risco vinculados à ocorrência do transtorno depressivo (FAVA; KENDLER, 2000).

As mulheres se sobressaem como as mais acometidas, com uma prevalência média duas vezes maior que os homens (APA, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Comportando reflexões acerca da ocorrência de uma doença mental e o gênero feminino apoiando-se em fatores biológicos, associado a influências hormonais, fatores sociais, vinculados ao papel feminino construído na sociedade, a modelos de comportamento (HITA, 1998; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), e em um potencial viés estatístico produzido pelo padrão feminino de maior autocuidado, mais consciência acerca de doenças e consequências, maior expressão e aceitação de emoções e sintomas, e maior propensão a buscar serviços de saúde e tratamento, tornando-se potencialmente

mais visíveis em pesquisas epidemiológicas (HITA, 1998).

O transtorno depressivo habitualmente apresenta evolução crônica, que pode ser expressa como um quadro persistente ou recorrente (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Os episódios recorrentes são configurados pela existência de um período mínimo de dois meses livres de sintomas entre os episódios. Alerta-se que taxas de recorrência<sup>2</sup> se apresentam potencialmente como progressivas, com probabilidades registradas na literatura de 50%, 70% e 90% após a ocorrência de, respectivamente, um, dois ou três episódios (STAHL, 2003).

As recorrências, cuja frequência aumenta à medida que novos episódios vão se sucedendo, tendem a reduzir com a extensão da duração do período remitido, destacando-se que a persistência de sintomas residuais, mesmo brandos, é um fator de risco para a recorrência (APA, 2022).

## ESTUDOS ETIOLÓGICOS

De modo amplo pode-se agrupar os fatores investigados, relacionados à etiologia da depressão em dois grupos: biológicos e psicossociais.

No primeiro incluem-se os fatores genéticos, a teoria monoaminérgica, as hipóteses gabaérgica, glutamatérgica, as disfunções neuroendócrinas, o estresse oxidativo, a hipótese inflamatória, sem esgotar as possibilidades de outras teorias e hipóteses como, *e.g.*, a epigenética, a hipótese vinculada à neuroplasticidade e neurogênese, e a do envolvimento de mudanças na microbiota intestinal (ALMEIDA *et al.*, 2021; FOGAÇA; DUMAN, 2019; MALETIC; RAISON, 2009; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; NESTLER *et al.*, 2002; RAISON; CAPURON E MILLER, 2006; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014; SUN; ZHAO; RONG, 2022), e outros achados (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017) que potencialmente empoderam as diversas linhas investigadas. No segundo grupo se destacam, dentre outras, as teorias que envolvem os fatores psicodinâmicos e cognitivos (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017). Observa-se que vários fatores estudados apresentam vínculos em suas elaborações explicativas e conexões entre mecanismos, que reforçam a concepção de etiologia multifatorial da depressão, como se pode, inicialmente, deprender do discorrido a seguir. Assim, se buscou, de modo breve e limitado, destacando-se a vastidão e complexidade dos temas, discorrer, a seguir, sobre os fatores elencados.

## FATORES PSICOSSOCIAIS

A ocorrência de eventos de vida estressantes psicossociais apresenta-se como chave

---

<sup>2</sup> Remissão: especificação para o contexto de no mínimo dois meses livres de sintomas, ou presença apenas de um ou dois sintomas em grau leve (APA, 2022).

Recuperação: termo utilizado para o quadro de remissão que se mantém no mínimo, mais seis a doze meses (Stahl, 2003).

Recaída: quando ocorre o retorno, piora de sintomas, acontecendo durante a fase de remissão (Stahl, 2003).

Recorrência: quando há reapresentação, retorno dos sintomas, o paciente volta a piorar, após ter alcançado a recuperação plena (Stahl, 2003).

em uma teoria que avança a sua presença antecedendo um primeiro episódio depressivo, e criando o ambiente para o surgimento de novos episódios mesmo sem novos eventos estressores. Tal proposição estrutura que aqueles eventos relacionar-se-iam a modificações biológicas cerebrais duradouras, que se expressariam, *e.g.*, em disfunções em sistemas de neurotransmissores, sinapses e em vias de sinalização (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), trazendo aqui um exemplo dos vínculos entre os fatores e hipóteses propostos à etiologia, como mencionado anteriormente.

Slavich e Irwin, em artigo de revisão, publicado em 2014, apresentaram uma teoria multinível e integrativa, relacionando estresse-inflamação-depressão, que intitularam de “social signal transduction theory of depression”, em tradução: “teoria da transdução de sinais sociais da depressão”. O estresse psicológico, experiências de ameaça social e adversidades, apresentado como indutor de quadro inflamatório, através da produção de citocinas pró-inflamatórias como expressão da busca de sobrevivência frente às ameaças; e as verificações, demonstradas na literatura, de relações entre atividade inflamatória e a depressão, proporcionam a base da reflexão. Tal via fisiopatológica poderia proporcionar um potencial caminho de compreensão sobre a ocorrência de quadros depressivos após vivências de situações ameaçadoras, tensão psicológica intensa, e acerca das relações entre quadros depressivos e outras doenças, que apresentam componente inflamatório (SLAVICH; IRWIN, 2014).

## FATORES BIOLÓGICOS

Diversos estudos têm buscado investigar as relações entre fatores biológicos e aspectos etiológicos da depressão mental, ratificando a multifatorialidade existente no transtorno. Destacam-se ainda, sobremaneira, as interrelações entre os diversos componentes pesquisados, como buscamos exemplificar a seguir. Ressalta-se ainda que as linhas que se seguirão neste texto não esgotam a miríade de possibilidades existentes e potenciais, mas têm a pretensão de alargar, de modo inicial, o campo reflexões do leitor e instigá-lo a aprofundar suas leituras na literatura de textos científicos existentes.

### Teoria Genética

A busca por uma origem genética para a depressão revela o fracasso na identificação de genes específicos que a determinem, mas ratifica que a enfermidade é um fenômeno multicomplexo que possivelmente envolve heterogeneidade genética, *e.g.*, múltiplos genes relacionados a vulnerabilidades e a variabilidades em genes (FAVA; KENDLER, 2000; NESTLER *et al.*, 2002; NGUYEN *et al.*, 2022; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), além de ser vinculada a fatores não-genéticos/ambientais – *e.g.*, estresse, infecções virais, traumas emocionais –, e a fatores aleatórios ocorrendo durante o desenvolvimento cerebral (NESTLER *et al.*, 2002). Estudos genéticos na Psiquiatria indicam que os genes

se apresentam mais relacionados à codificação de aspectos endofenotípicos do que na codificação direta de um determinado transtorno (MALETIC; RAISON, 2009).

Análises de estudos de gêmeos indicaram que fatores genéticos poderiam explicar a suscetibilidade ao transtorno depressivo neste grupo, sob uma discreta influência de fatores ambientais compartilhados (FAVA; KENDLER, 2000).

Polimorfismos em genes relacionados ao receptor de serotonina 5HT<sub>2A</sub>, a enzimas metabolizadoras – Catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO) –, ao transportador de serotonina (5HTT<sub>PR</sub>), ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a receptores de glutamato e de fator liberador de corticotrofina (CRF), são registrados na literatura, dentre dezenas de outros estudados, como possuindo destaque nas investigações (MALETIC; RAISON, 2009).

Pesquisas indicam uma potencial influência de variantes alélicas funcionais dos genes para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  como associadas a um aumento no risco de depressão, além da interferência na responsividade à farmacoterapia (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

A relação entre genética e a depressão, sob um prisma evolutivo, mais estrito, levar-nos-ia a uma observação: o caráter negativo da depressão, em uma lógica de evolução natural das espécies onde os mais saudáveis, adaptados e fortes sobrevivem, conduz à reflexão, evolutiva, de extinção dos indivíduos por ela acometidos e, portanto, da sua linhagem genética. Todavia se observa uma crescente na prevalência do transtorno. Tal fluxo de pensamento direciona a algumas possibilidades de explicações potenciais, apontados na existência de “imperativos evolutivos”, segundo Raison, Capuron e Miller (2006), que indicam a depressão como “uma contrapartida comportamental necessária da ativação imunológica”, onde a expressão aprimorada de respostas inflamatórias, influenciadas/determinadas geneticamente, seriam mecanismo importante para a sobrevivência em contextos de estresse.

Variantes alélicas relacionadas à depressão seriam então associadas a aumento de resistência a patógenos, melhora de aptidão e melhora em recuperação a infecções (RAISON; CAPURON-MILLER, 2006). Importa ressaltar ainda a multiplicidade de possibilidades etiológicas, não excludentes, mas repleta de enlaces vinculativos para o transtorno.

## **Teoria Monoaminérgica**

No seu surgimento, a teoria monoaminérgica postulava que a depressão seria resultado de uma deficiência de neurotransmissores monoaminérgicos; escorandose, em sua defesa, nas ações dos antidepressivos existentes que potencializam os neurotransmissores – *e.x.*, os IMAO com os seus efeitos antidepressivos expressos, agem inibindo a enzima metabolizadora das monoaminas resultando em aumento da disponibilidade de neurotransmissores para a transmissão sináptica, e os antidepressivos

tricíclicos bloqueando as bombas de transporte de monoaminas de volta ao neurônio pré-sináptico, resultando em maior disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica.

O sucesso dos inibidores da recaptação de serotonina (inibidores do transportador de serotonina), após o lançamento comercial da fluoxetina, sob o nome de Prozac, em 1987 (KRAMER, 1995), inicialmente reforçaram esse entendimento. Todavia, com o avanço no conhecimento acerca das ações fisiológicas dos neurotransmissores monoaminérgicos, a descoberta dos seus vários receptores e de suas ações isoladas e conjugadas, as funções, as localizações de receptores nos neurônios próprios (autorreceptores) e nos associados a outros neurotransmissores (heterorreceptores), suas caracterizações em ionotrópicos e metabotrópicos, as cascatas de sinalização, dentre outras, e o desenvolvimento de novas moléculas antidepressivas com múltiplos mecanismos de ação (*e.g.*, inibição de transportadores, agonismos parciais de receptores, antagonismos, inibição enzimática), a hipótese monoaminérgica tem dividido espaço com várias outras hipóteses biológicas envolvendo outros sistemas de neurotransmissores (*e.g.*, gabaérgico, glutamatérgico) na busca do esclarecimento etiopatológicos da depressão (FOGAÇA; DUMAN, 2019; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014; SUN; ZHAO; RONG, 2022).

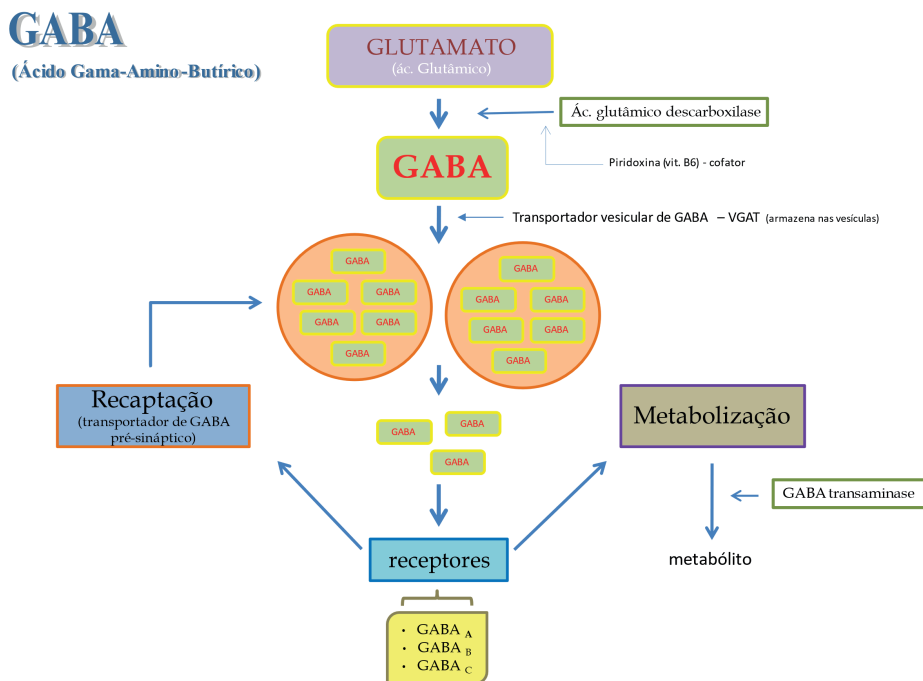
Sun, Zhao e Rong (2022), apontam para uma reflexão acerca da possibilidade das alterações em níveis de monoaminas não serem as causas, mas as consequências da depressão.

## Teoria Gabaérgica

O ácido gama-amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor aminoácido inibitório, sintetizado a partir do glutamato – Figura 2 –, atuando em receptores tipo A ( $GABA_A$ ; caracterizado por um canal iônico de cloro, controlado por ligante, relacionando-se a alterações na polarização da membrana celular), tipo B ( $GABA_B$ ; com ação vinculada à proteína G) e tipo C ( $GABA_C$ ; ionotrópico, como o tipo A) (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014). Age modulando, através de interneurônios corticais cerebrais, vários sistemas de neurotransmissores, *e.g.*, regulando a ação excitatória do neurotransmissor aminoácido excitatório glutamato (FOGAÇA; DUMAN, 2019), controlando a excitabilidade cerebral (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

A hipótese do déficit gabaérgico da depressão, relacionada a alterações na neurotransmissão gabaérgica, estrutura-se em achados de diminuição em níveis de expressão de GABA e de receptor GABA tipo A em pacientes com depressão (SUN; ZHAO; RONG, 2022), de expressão diminuída da descarboxilase do ácido glutâmico (enzima responsável pela conversão do glutamato/ácido glutâmico em GABA), e de redução em função ou densidade de interneurônios gabaérgicos (LÜSCHER; MÖHLER, 2019). Déficit gabaérgicos são observados de modo mais evidente nos quadros de depressão

melancólica e nos resistentes ao tratamento (LUSCHER; SHEN; SAHIR, 2011). Uma disfunção gabaérgica gerando um desequilíbrio no padrão excitatório/inibitório no córtex pré-frontal é proposta como contribuinte para o desenvolvimento de transtornos depressivo maior e relacionados ao estresse (FOGAÇA; DUMAN, 2019).



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2014.

Figura 2: GABA - síntese e metabolismo.

Luscher, Shen e Sahir (2011) apontam que fármacos antidepressivos estruturados em ações monoaminérgicas e terapias não farmacológicas poderiam inclusive, segundo evidências pré-clínicas, exercer ações antidepressivas através da neutralização de déficits gabaérgicos. A teoria gabaérgica encontra reforço nos efeitos do fármaco brexanolona<sup>3</sup>, um esteroide neuroativo do GABA<sub>A</sub> e modulador positivo do receptor GABA, que proporciona redução em sintomas depressivos de mulheres no pós-parto (LÜSCHER; MÖHLER, 2019), e que foi aprovado pelo FDA para o tratamento da depressão pós-parto em adultas (FDA, 2019).

Ademais, registros na literatura apontam a observação de efeitos antidepressivos potenciais em alguns moduladores alostéricos positivos de GABA<sub>A</sub>, como o alprazolam (FOGAÇA; DUMAN, 2019; JONAS; KRAVITZ; FAWCETT; NEWMAN, 1993; VAN MARWIJK *et al.*, 2012). De acordo com Fogaça e Duman (2019), a atuação de receptores GABA tipo B na fisiopatologia da depressão permanece inconclusiva, mas uma análise mais ampla

3 A brexanolona é um análogo exógeno da alopregnanolona (Powell *et al.*, 2020).

dos resultados registrados na literatura, segundo os dois pesquisadores, demonstra que a modulação destes receptores potencialmente induz efeitos antidepressivos.

## Teoria Glutamatérgica

O neurotransmissor aminoácido excitatório glutamato é o transmissor da maior parte das sinapses cerebrais, exercendo os seus efeitos via ação em duas famílias de receptores: os ionotrópicos, associados à neurotransmissão rápida, através de canais de cátion por ele controlado, e os metabotrópicos, cujos efeitos são mediados por proteína G (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

A hipótese glutamatérgica para a depressão é alicerçada em estudos clínicos que verificaram, em pacientes com depressão, níveis aumentados de glutamato no plasma (SUN; ZHAO; RONG, 2022), e em pesquisas que observaram capacidade de antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA de reduzir sintomas depressivos (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

## Teoria de Disfunção Hormonal / Neuroendócrina

A relação entre a depressão e a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal – HHA – se apresenta reforçada na literatura, destacadamente com as verificações de hipercolesterolemia e de hipersecreção do hormônio liberador de corticotrofina – CRH –, o principal regulador da resposta hormonal ao estresse (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). A resposta hormonal ao estresse, fisiologicamente, envolve os sistemas nervoso simpático, numa ação mais aguda, e o hipotálamo-hipófise-adrenal – Figura 3 –, numa resposta mais tardia. Recordando-se que neurônios hipotalâmicos recebem aferências controladoras inibitórias do hipocampo e aferências controladoras excitatórias da amígdala (NESTLER *et al.*, 2002).

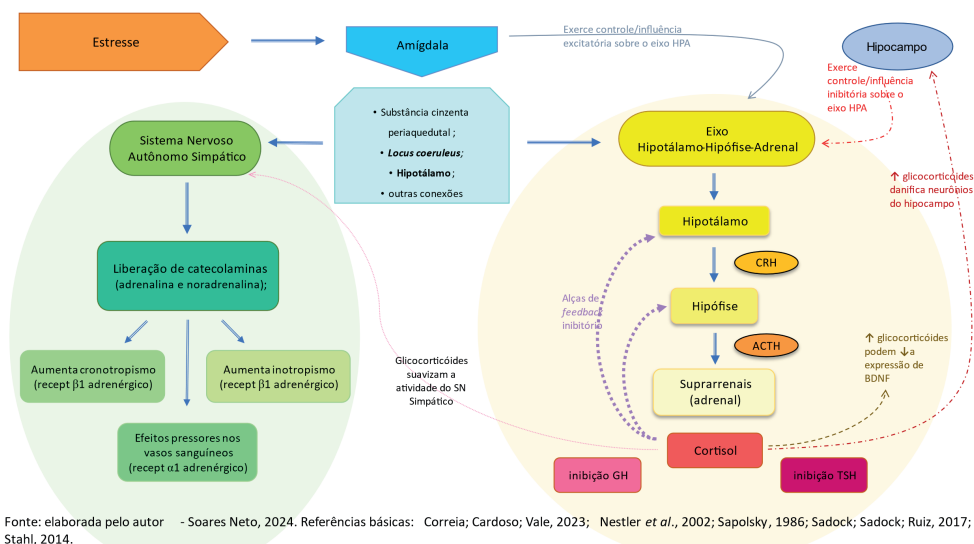
Os glicocorticoides, no segundo eixo, produzidos pelo córtex adrenal, através de mecanismo retrorregulatório, agem inibindo/regulando a síntese de CRH no hipotálamo e de hormônio adrenocorticotrófico – ACTH – na hipófise anterior, e conseqüentemente a própria (HALL, 2011). A literatura aponta que a hiperatividade do CRH, possivelmente em decorrência de prejuízo do mecanismo de *feedback* negativo pelos glicocorticoides, induza a um aumento da atividade nos sistemas nervoso simpático e o hipotálamo-hipófise-adrenal, em pacientes deprimidos (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

A hiperatividade no CRH resulta em aumento na produção de glicocorticoides, que em contextos de persistência em níveis elevados, produzem danos ao hipocampo, relacionados a sintomas depressivos, prejudicando o controle/influência deste sobre o eixo HAA (NESTLER *et al.*, 2002; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SAPOLSKY, 1986; SUN; ZHAO; RONG, 2022).



Então, o estresse ao provocar aumentos em níveis de cortisol de modo persistente, prejudicaria o equilíbrio do sistema HHA, ao provocar danos no hipocampo, comprometendo a ação inibitória no hipotálamo, reforçando a hiperatividade do eixo, e consequentemente alimentando o aumento de produção de cortisol (NESTLER *et al.*, 2002; SAPOLSKY, 1986; SUN; ZHAO; RONG, 2022). Esses autores, destacam a possibilidade de que na depressão as anormalidades no eixo HHA não se constituam uma causa primária, mas possam ser resultantes de alguma outra causa que seria a primária.

Outras constatações exemplificam a potencial influência de sistemas hormonais na depressão, como a presença de sintomas depressivos em indivíduos com hipotireoidismo (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017), e as variações negativas no humor relacionadas a fases do ciclo hormonal menstrual feminino, destacando-se os períodos de baixo estrogênio relacionando-se a uma maior vulnerabilidade àquelas variações (KIMBERLY; NEWHOUSE, 2019). Esses autores levantam a reflexão de que possam não ser as diferenças em níveis de estradiol, mas uma resposta alterada do cérebro às oscilações normais deste hormônio, que caracterizam a relação do estrogênio com o transtorno depressivo.



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Correia; Cardoso; Vale, 2023; Nestler *et al.*, 2002; Sapolsky, 1986; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2014.

Figura 3: Relações fisiológicas - estresse, sistema nervoso simpático e eixo HHA.

O estresse provocando a liberação de esteróides endógenos neuroativos resultam em efeito sobre a ação do sistema gabaérgico inibitório, na medida em que esses esteroides, como, *e.g.*, a alopregnanolona<sup>4</sup>, tem ação moduladora alostérica em receptores GABA<sub>A</sub> (LUSCHER; SHEN; SAHIR, 2011).

Tal apontamento proporciona uma potencial relação com a depressão ao estabelecer

4 Alopregnanolona, 3α,5α-tetrahydroprogesterona (Luscher; Shen; Sahir, 2011) é um metabólito do hormônio progesterona, cujos níveis se elevam da gravidez e reduzem acentuadamente após o parto (Powell *et al.*, 2020).

uma teoria vinculativa entre ação hormonal, neurotransmissão gabaérgica e depressão, considerando-se, *e.g.*, a teoria de déficit gabaérgico na depressão (LÜSCHER; MÖHLER, 2019; SUN; ZHAO; RONG, 2022), a ação moduladora alostérica da alopregnanolona sobre receptores GABA<sub>A</sub> (LÜSCHER; MÖHLER, 2019), e a proposição de que uma queda de níveis hormonais desencadeando infrarregulação em receptores GABA<sub>A</sub> contribua para a ocorrência da depressão pós-parto (POWELL *et al.*, 2020). Cornett *et al.*, (2021) registra que resultados mistos em estudos vinculando flutuações em hormônios sexuais e o desencadeamento de sintomas de depressão pós-parto, pontuando que esses efeitos são vistos apenas em populações suscetíveis.

Outra elaborada via de influência mútua, de acordo com Correia, Cardoso e Vale (2023a), é evidenciada em estudos que indicam que o estresse crônico levando a hiperatividade do eixo HHA, resultando em concentrações elevadas de glicocorticóides conduzem a uma diminuição da expressão do BDNF<sup>5</sup>, e que esta neurotrófica ao modular a ação do eixo HHA colabora no controle da concentração de glicocorticóides.

## Teoria Inflamatória

Apesar de inconsistências entre vários estudos há uma sugestão de que o processo inflamatório seja contribuinte para alguns casos do transtorno, conforme registrado, historicamente, por Raison, Capuron e Miller (2006). Esses autores relacionaram interações entre vários domínios fisiopatológicos da depressão e citocinas pró-inflamatórias, apontando o estresse, via indução de respostas inflamatórias, por meio de ação no sistema nervoso simpático e parassimpático, como um potencial precipitador de depressão.

A seguir ilustramos algumas das várias constatações verificadas em estudos científicos que apontam para a relevância das pesquisas estruturadas no universo da teoria inflamatória da depressão, ratificando a sua importância e as potenciais interrelações com outras teorias.

A presença de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias – *e.g.*, interleucinas 1-beta (IL1-β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), quimiocinas, proteínas de fase aguda, por exemplo, a proteína C-reativa (PCR) e moléculas de adesão, têm sido destacadas em pacientes deprimidos (ALMEIDA *et al.*, 2021; CORRADI; LISBOA; FRÁGUAS JUNIOR, 2017; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Citocinas inflamatórias como TNF, IL-1 e IL-6, são apontadas como relacionadas a alteração de metabolismo de serotonina e dopamina, ativação do eixo HHA com produção de cortisol, e alteração na plasticidade sináptica agindo em fatores de crescimento como o BDNF, processos potencialmente envolvidos no desenvolvimento da depressão (RAISON;

5 O fator neurotrófico derivado do cérebro atua através de sua ligação ao receptor “TrkB”, e ao receptor de baixa afinidade “p75”. Relaciona-se à: sobrevivência e diferenciação neuronal; plasticidade sináptica; neurogênese adulta; neuroproteção – prevenindo a morte celular, reduzindo dano oxidativo e inibindo a autofagia –; regulação do humor, memória, aprendizagem; e influencia a liberação de neurotransmissores como, *e.g.*, glutamato e GABA (Correia; Cardoso; Vale, 2023a).

CAPURON; MILLER, 2006).

Almeida *et al.* (2021) registram a identificação na literatura de marcadores inflamatórios como a IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, como potenciais responsáveis na redução de serotonina na fenda sináptica, o que entrelaçaria as teorias monoaminérgicas e inflamatória na patogênese da depressão. Além do aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios, vários estudos apontam a redução em marcadores anti-inflamatórios, como a IL-4 e a IL-10 (ALMEIDA *et al.*, 2021; LOPES *et al.*, 2021).

Todavia, considerações são levantadas acerca da relação entre depressão e inflamação poder ser decorrente de agravos à saúde ocorrendo no contexto de uma depressão, *e.g.*, consumo abusivo de álcool, descuidos com a saúde, diabetes, que seriam os efetivos geradores de alterações em marcadores inflamatórios (MENEZES, 2015 *apud* ALMEIDA *et al.*, 2021).

Corradi, Lisboa e Fráguas Junior (2017) destacam como resultados observados, em sua revisão acerca de marcadores inflamatórios como fatores preditivos para o efeito antidepressivo dos (ISRS), que uma baixa resposta à farmacoterapia com ISRS contra o transtorno depressivo maior pode ser predita por marcadores basais pró-inflamatórios. Observando na revisão que, em avaliação basal, níveis elevados de marcadores podem potencialmente prever uma baixa responsividade ao tratamento, com melhores evidências para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , e também, embora com menos apoio, IL-6 e PCR; ressaltando o pouco volume de investigações registradas na literatura e a existência de estudos com resultados conflitantes.

Estudos indicam uma potencial influência de variantes alélicas funcionais dos genes para o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  como associadas a uma redução na responsividade à farmacoterapia antidepressiva (Raison; Capuron; Miller, 2006), e que altos níveis de TNF- $\alpha$  podem potencialmente prever uma baixa responsividade a ISRS, como, *e.g.*, o escitalopram (CORRADI; LISBOA; FRÁGUAS JUNIOR, 2017).

Uma possível relação do interferon alfa – IFN- $\alpha$  – com depressão é aventada pela resposta a tratamento antidepressivo convencional em casos de depressão induzida por IFN- $\alpha$ , e por alterações associadas, observadas no metabolismo da 5-HT (*e.g.*, aumento da enzima metabolizadora indoleamina 2,3, dioxigenase) e na função do CRH (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006). Recordamos que o triptofano – aminoácido precursor da serotonina, cuja concentração é etapa limitante na produção deste neurotransmissor (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017) – sendo metabolizado pela indoleamina 2,3, dioxigenase, resulta no prejuízo da síntese de 5-HT, e na produção de ácido quinolínico, um metabólito do triptofano que por sua ação agonista de receptor NMDA glutamatérgico prejudica o mecanismo de retroalimentação negativa glicocorticoide, promove perda de receptores glicocorticoides e atrofia hipocampal.

A Interrelação entre inflamação e estresse oxidativo é evidenciada em investigações que constatarem que a inflamação promove e é induzida por ROS (CORREIA; CARDOSO;

VALE, 2023b).

Relação entre a via vagal e ação antiinflamatória é apontada em registros de ativação de via eferente vagal resultando em atividade anti-inflamatória através de ação colinérgica. As fibras eferentes vagais uma vez excitadas resultam na liberação de acetilcolina que interage com receptores colinérgicos nicotínicos apresentando a subunidade  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ), localizadas em células do sistema imunológico. Essa interação com  $7nAChR$  produziria, então, supressão da liberação de TNF e inibição da inflamação sistêmica (PAVLOV; TRACEY, 2005). Uma retirada da eferência vagal motora inibitória, induzida por estresse, resultaria em ativação de sinalizador inflamatório – fator nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) – relacionando-se com liberação de citocinas pró-inflamatórias (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Outra potencial via, implica na ação de estresse ambiental repercutindo no sistema nervoso simpático provocando liberação de noradrenalina, que atuando em receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, ativaria NF- $\kappa B$ , conduzindo à liberação de citocinas pró-inflamatórias (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Varathraj e Galea (2017) registram as alterações em citocinas vinculadas à ocorrência de neuroinflamação, como um dos cinco mediadores associados a alterações não-disruptivas na barreira hematoencefálica <sup>6</sup>.

Lopes *et al.* (2022) rememoram que a barreira hematoencefálica representa um obstáculo às citocinas inflamatórias, e que, *e.g.*, a ausência da barreira no plexo coróide e condições patológicas possibilitam a transposição daquela. Destacam que a ativação de receptores em fibras aferentes vagais promovendo a formação de prostaglandinas tipo 2 e de óxido nítrico podem resultar em mudanças neuronais e ativação de células da glia, que resultariam na produção de citocinas no próprio sistema nervoso central.

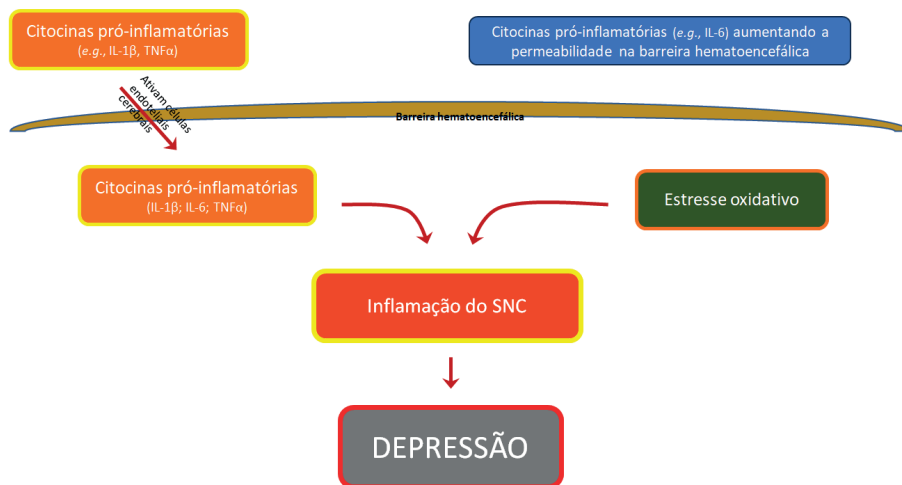
Citocinas sistêmicas, destacando-se a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ , ativariam células endoteliais ao entrarem em contato com a barreira hematoencefálica, resultando na produção de IL-1 $\beta$ , L-6 e TNF- $\alpha$  que levariam a neuroinflamação ao entrarem contato com o tecido nervoso (ALMEIDA *et al.*, 2021). Ademais, uma alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica é relacionada a algumas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (HAIDAR *et al.*, 2022) (Figura 4).

Mecanismos inflamatórios envolvendo citocinas têm sido apresentados como uma via de relação entre quadros nosológicos e transtorno depressivo, destacando-se, *e.g.*, a COVID-19, onde a infecção pelo SARS-COV2 provocando alterações inflamatórias, que

---

<sup>6</sup> Varathraj e Galea (2017) classificam as alterações na barreira hematoencefálica em disruptivas, relacionadas a alterações anatômicas e estruturais, provavelmente deletérias em seu desfecho, e em não-disruptivas, caracterizadas por mudanças funcionais, que podem ou não serem deletérias, e que proporcionam um mecanismo de comunicação através de uma barreira hematoencefálica morfológicamente íntegra. Esses autores ressaltam que ambas as alterações podem ocorrer em inflamações sistêmicas e registram cinco rotas de alterações não-disruptivas da barreira hematoencefálica: vias de transportadores, *e.g.*, o transportador de efluxo glicoproteína-P; na transmigração celular; neuroinvasão por patógenos (também associada a alterações disruptivas); alterações em prostaglandinas, destacadamente E2; e citocinas.

conduzem potencialmente, dentre outras ações, para a penetração do vírus no SNC e para a ocorrência, por exemplo, de quadros neurológicos, hematológicos e para a depressão (HAIDAR *et al.*, 2022; LOPES *et al.*, 2021).



Fonte: elaborada pelo autor - Soares Neto, 2024. Referências básicas: Almeida *et al.*, 2021; Haidar *et al.*, 2022.

Figura 4: Potenciais relações entre citocinas, barreira hematoencefálica e depressão.

## Teoria do Estresse Oxidativo

A literatura tem investigado e registrado ao longo dos anos que o estresse oxidativo se apresenta como um dos principais fatores relacionados na ocorrência da depressão (BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020; JOMOVA *et al.*, 2023; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). O equilíbrio oxidativo corporal resulta do balanço entre a produção de radicais livres/espécies reativas e a sua neutralização por defesas antioxidantes.

O desequilíbrio oxidativo, resultante do aumento de radicais livres ou redução dos antioxidantes, gerando estresse oxidativo cujos desfechos se expressam na diminuição de células gliais e neuronais, destruição da integridade neuronal – provocada por dano direto ao DNA ou por peroxidação lipídica da membrana da célula –, morte celular; expressas em achados de diminuição volumétrica hipocampal e cortical frontal, e nos sintomas clínicos cognitivos (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). Além de ser investigado como relacionado a dano das vias de sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF –, e redução de BDNF que, deste modo, prejudicando as defesas antioxidantes intensificam o estresse oxidativo (CORREIA; CARDOSO; VALE, 2023A).

A ação de enzimas antioxidantes <sup>7</sup> sobre as espécies reativas de oxigênio – EROS – resulta na produção de moléculas menos tóxicas. Todavia, a enzima superóxido dismutase

<sup>7</sup> Exemplos: superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase.

além de ação antioxidante potente, produzindo  $H_2O_2$  – peróxido de hidrogênio, também uma EROS –, pode resultar dubiamente em aumento do estresse oxidativo, caso as enzimas metabolizadoras do  $H_2O_2$  estejam deficientes (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012). Aspectos verificados como a produção de EROS secundariamente à resposta imunológicas na depressão (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006); ou induzidas por altas concentrações de glutamato através de enzimas como, *e.g.*, a xantina oxidase (JOMOVA *et al.*, 2023), são elencadas como algumas das potenciais interfaces explicativas entre estresse oxidativo e depressão.

A ocorrência de fatores ambientais, como, por exemplo, o estresse psicossocial, associados à presença de fatores de risco genéticos é também proposta como um modelo onde esses fatores conduzindo ao desequilíbrio expresso como estresse oxidativo provocam alterações da membrana celular e danos ao DNA, resultando em modificações em regiões cerebrais específicas associadas ao desenvolvimento de sintomas clínicos do transtorno depressivo (MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012).

Aspecto constatado em pesquisas da redução em parâmetros de estresse oxidativo produzida por antidepressivo, como a mirtazapina (CORREIA *et al.*, 2022), reforçam a reflexão acerca da associação entre o estresse oxidativo e a depressão.

Pesquisas endossam a relação entre estresse oxidativo e o fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF –, alicerçando-se no conhecimento acerca da redução nas concentrações da neurotrofina provocadas pelo estresse oxidativo; de que níveis reduzidos do fator neurotróficos, reduzindo as defesas antioxidantes, propiciam o estresse oxidativo (CORREIA; CARDOSO; VALE, 2023a); e de que antidepressivo como o escitalopram, em um estudo com modelo animal, apresentou elevação na proteção antioxidante, no hipocampo e no córtex frontal, supressão de efeitos resultantes do estresse oxidativo e regulação do BDNF (DIONISIE *et al.*, 2021).

Vários estudos têm investigado relações entre antioxidantes e depressão, e entre consumo de substâncias antioxidantes e seus potenciais efeitos antidepressivos (DONG *et al.*, 2021; HE *et al.*, 2016; JOMOVA *et al.*, 2023; MICHEL; PÜLSCHEN; THOME, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2019; SUN; ZHAO; RONG, 2022) com promissores achados.

Historicamente os estudiosos permanecem debruçados no esclarecimento do questionamento acerca do estresse oxidativo ser um fator causal ou um resultado secundário da depressão (JOMOVA *et al.*, 2023).

## **A TERAPÊUTICA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO**

O tratamento desta enfermidade possuidora de sintoma estrutural comum – humor deprimido – e diversas outras características clínicas (*e.g.*, redução/perda de interesse/prazer, alterações no apetite, no sono, baixa autoestima, culpabilidade e dificuldade de concentração), com várias teorias etiopatológicas e fisiopatológicas, envolve múltiplos

recursos e desafios – Figura 1.

No universo dos recursos terapêuticos se ilustram as psicoterapias, o uso de fármacos convencionais em mono ou polifarmácia, a utilização de fitoterápicos com efeito antidepressivo e o emprego de outras terapias biológicas como, *e.g.*, a eletroconvulsoterapia, e a estimulação magnética transcraniana (FDA, 2019; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SADOCK; SADOCK; SUSSMAN, 2015; STAHL, 2014). Ressalta-se que o envolvimento dos familiares – saudáveis, capazes e preparados – no auxílio ao tratamento, se reveste de recurso valioso. E a hospitalização, em casos graves e com ameaça à vida, quando não há recursos ou suporte adequado para o tratamento ambulatorial, apresenta-se como valiosa indicação (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Na esfera dos desafios apresentam-se, de modo abrangente, os relativos ao próprio paciente – *e.g.*, temores, preconceitos, resistências, tanto pessoais como de familiares e pessoas próximas –, e os relativos à terapêutica, abarcando tanto aqueles relativos aos fármacos – *e.g.*, custos, efeitos colaterais – como ao relacionamento com a equipe de saúde – *e.g.*, acolhimento, transmissão de conhecimentos.

## FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO

Atualmente a farmacoterapia, ancorada na hipótese monoaminérgica de depressão, se baseia no uso de fármacos que apresentam uma probabilidade de resposta em 67% dos casos (STAHL, 2014). Os antidepressivos, de ação monoaminérgica, indicados em compêndios, diretrizes e protocolos internacionais – destacando-se os ISRS –, possuem dificuldades na adesão ao seu uso e uma taxa de descontinuação considerável, influenciada por fatores como, *e.g.*, a latência para efeitos farmacológicos e a possibilidade da ocorrência de sintomas colaterais desagradáveis após o início (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; SADOCK; SADOCK; SUSSMAN, 2015; STAHL, 2014). Além disso, o risco de ocorrer recidivas está presente mesmo em indivíduos em remissão, e a probabilidade daquelas aumenta com a quantidade de tratamentos que se fizerem necessários para atingir a remissão; alcançando após quatro ensaios farmacoterápicos a taxa de 70% em seis meses (STAHL, 2014). Destacamos aqui os principais grupos de fármacos atualmente classificados como antidepressivos <sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> O registro de nomes comerciais de medicamentos, padronagens de apresentações, aspectos farmacocinéticos, dosagens, não são neste trabalho apresentados, não fazendo parte dos seus objetivos.

Mecanismo / grupo		Substâncias *
Tricíclicos e tetracíclicos	tricíclicos	amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina
	tetracíclicos	maprotilina
Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)		seleginina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina <sup>2*</sup> , moclobemida <sup>3*</sup>
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)		citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, vilazodona <sup>4*</sup> , vortioxetina
Inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (ISRN)		reboxetina
Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)		desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprano <sup>5*</sup> , venlafaxina
Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND)		bupropiona
Medicamentos de dupla ação serotoninérgica e noradrenérgica por antagonismo $\alpha_2$		mirtazapina
Medicamentos antagonistas (5-HT <sub>2A</sub> ) e inibidores da recaptação de serotonina		nefazodona, trazodona
Agonismo melatoninérgico (M <sub>1</sub> e M <sub>2</sub> ), e antagonismo serotoninérgico (5HT <sub>2C</sub> e 5HT <sub>2B</sub> )		agomelatina
Antagonistas de N-metil,D-aspartato - NMDA		escetamina
Esteróide neuroativo do GABA-A, modulador positivo do receptor GABA		brexanolona

Quadro 1: Exemplos de antidepressivos, conforme mecanismos de ação/grupos.

Fonte: elaborada pelo autor – Soares Neto, 2024.

\* em ordem alfabética nos grupos.

<sup>2\*</sup> inibidor irreversível MAO-A e MAO-B, disponível no Brasil.

<sup>3\*</sup> inibidor reversível MAO-A, disponível no Brasil.

<sup>4\*</sup> combina inibição da recaptação de serotonina com agonismo parcial (5-HT<sub>1A</sub>).

<sup>5\*</sup> não disponível no Brasil.

Referências: FDA, 2019; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Stahl, 2014.

No quadro 1 exemplificamos substâncias atualmente disponíveis como antidepressivos com base em seus principais mecanismos de ação atualmente conhecidos; com exceção para os ADTs que possuem vários mecanismos de ação (*e.g.*, inibição de transportador de noradrenalina, de serotonina, ação anti-histaminérgica, ação anticolinérgica) e que agrupamos em uma célula comum. Observa-se no tocante à nomenclatura dos agrupamentos que, exceto para os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos cujo nome do grupo se reporta à sua estrutura molecular, as denominações dos demais grupos expressam a base do seu mecanismo de ação. A não resposta ou resposta parcial ao tratamento monoterápico expõe as limitações atuais da farmacoterapia



antidepressiva, requerendo estratégias de potencialização.

A literatura apresenta registros de potencialização de antidepressivos, com outros fármacos, antidepressivos – em associações visando, *e.g.*, ampliação de ação em receptores e neurotransmissores – ou não, como, *e.g.*, o carbonato de lítio (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017; STAHL, 2014). Ressalte-se que vários outros potencializadores ainda não possuem aprovação pelos órgãos reguladores para uso como antidepressivos (GOLDBERG, 2022). Stahl (2014) menciona como potencializadores em pacientes que não alcançam a remissão completa, o uso de alguns antipsicóticos atípicos, o L-metilfolato, os hormônios tireoideanos, fármacos estimulantes, a estimulação magnética transcraniana, a estimulação cerebral profunda e a eletroconvulsoterapia.

Muitas pesquisas têm sido empreendidas na procura de novos potenciais antidepressivos, como por exemplo, na busca por novos agentes glutamatérgicos, nos estudos investigando as potenciais ações antidepressivas existentes em compostos ativos de plantas (DOBREK; GLOWACKA, 2023; SUN; ZHAO; RONG, 2022), nas pesquisas com substâncias psicodélicas como a psilocibina e a ayahuasca, dentre outros (GONDA *et al.*, 2023; ROSENBLAT *et al.*, 2023). Um longo percurso de estudos ainda precisa ser enfrentado para a comprovação de possíveis efeitos terapêuticos, realizações de estudos de toxicidade, perfis de efeitos colaterais, segurança com potenciais desdobramentos tanto na terapêutica como na fisiopatologia do transtorno. Frente a isso, ainda existe a necessidade da busca de novas opções de moléculas que possam ser utilizadas ou mesmo candidatas a uso no tratamento da depressão. No entanto, para que possam chegar até esse uso, precisam ser inicialmente testadas em modelos mais simples, que demonstram esse possível uso. No próximo tópico, abordaremos os modelos animais que podem ser utilizados como triagem na busca de novos candidatos a fármacos antidepressivos.

## **MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO (ASPECTOS GERAIS DOS PRINCIPAIS MODELOS)**

Os distúrbios neuropsiquiátricos afetam tanto a cognição quanto o comportamento. Suas principais causas são respostas inadequadas do sistema nervoso central (PETKOVIĆ; CHAUDHURY, 2022). Estudos em animais nas últimas duas décadas levaram a grandes avanços na compreensão da patogênese dos transtornos depressivos e de humor. Entre estes, os modelos comportamentais de roedores provaram ser de maior valor informativo. Nesse tópico, abordaremos de forma geral os modelos levando em consideração principalmente o fundamento do método, levando em consideração que são modelos onde a condição é induzida artificialmente nos animais.

### **Estresse por exposição a corticosterona**

Como descrito anteriormente, a exposição a eventos estressantes da vida pode

levar a uma maior atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando em níveis elevados de cortisol (ou corticosterona em roedores) no sangue. Esse aumento do estresse é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM) em pessoas vulneráveis. Apesar disso, os mecanismos exatos pelos quais o estresse está relacionado à depressão ainda não são totalmente compreendidos (LIN *et al.*, 2022). Por essa razão, muitos pesquisadores utilizam modelos animais de depressão induzidos por estresse, que buscam replicar comportamentos depressivos e ansiosos. Esses modelos são valiosos para explorar os mecanismos fisiopatológicos e neurobiológicos subjacentes à depressão, além de testar a eficácia de tratamentos antidepressivos (WANG *et al.*, 2017). Modelos animais de exposição repetida ao estresse simulam a suposta etiologia da depressão, e esse estresse pode ser produzido pela administração exógena de corticosterona.

A administração prolongada de corticosterona (CORT) é uma abordagem eficaz para criar modelos de depressão em roedores. A CORT é o principal hormônio do estresse em roedores; quando administrada oralmente ou por via parenteral em doses repetidas, induz comportamentos duradouros semelhantes à depressão, como anedonia, desespero comportamental e falta de motivação no autocuidado, bem como comportamentos semelhantes à ansiedade em roedores (DONKELAAR, 2014).

Além disso, a exposição crônica à CORT externa pode causar danos em áreas cerebrais específicas relacionadas ao estresse, como o hipocampo e o córtex pré-frontal (PFC), resultando em uma redução na neurogênese e na ramificação dendrítica. Os modelos de roedores com depressão induzida por CORT também mostram uma diminuição na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo (ZHAO *et al.*, 2008).

## **Estresse leve crônico imprevisível (CUMS)**

No modelo CUMS em roedores, que se destina a reproduzir várias síndromes depressivas observadas em pacientes com depressão, são observadas alterações como perda de peso corporal, diminuição da capacidade de resposta a estímulos recompensadores e autocuidado inadequado (DENG *et al.*, 2015). Esses sintomas são semelhantes aos encontrados em humanos com transtorno depressivo maior e são indicativos de um estado depressivo nos roedores. O CUMS é um modelo de grande importância para estudar a fisiopatologia da depressão e avaliar a eficácia de tratamentos potenciais de produtos naturais derivados de plantas.

O estresse crônico leve e imprevisível é amplamente estudado na pesquisa de transtornos de humor, com o objetivo de modelar a imprevisibilidade e a diversidade de estressores que podem levar ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) em humanos. Esse paradigma, conhecido como CUMS, requer exposição diária a estressores físicos

leves, de forma aleatória, por um período de 1 a 7 semanas, para induzir um fenótipo depressivo confiável (ITALIA *et al.*, 2020). A ideia por trás desse modelo é que a falta de controle e a imprevisibilidade do estressor são importantes para desencadear mudanças comportamentais e fisiológicas associadas à depressão.

Embora inicialmente tenha sido desenvolvido para ratos não consanguíneos, o paradigma tem sido adaptado e validado também para uso em camundongos. A seleção dos estressores deve levar em consideração as diferenças entre as espécies utilizadas nos estudos (POLLAK; REY; MONJE, 2010). Dependendo da duração do paradigma e da intensidade e natureza dos estressores utilizados, o CUMS induzirá anedonia de preferência por sacarose, redução da auto-limpeza e imobilidade em FST e TST (principais observações comportamentais).

### **Desespero comportamental, fadiga e desamparo**

Outros sintomas comuns do TDM são desespero comportamental e desamparo. Esses testes têm como objetivo avaliar o instinto do animal de preservar sua vida e seu bem-estar. Eles colocam o animal em situações aversivas nas quais é necessário demonstrar um comportamento de autopreservação. O desespero comportamental em animais é frequentemente associado a dois testes comumente usados na pesquisa de depressão: o teste de natação forçada (FST) e o teste de suspensão pela cauda (TST) (SLATTERY; CRYAN, 2012).

O teste de natação forçada (FST) é um método amplamente utilizado para avaliar o comportamento de desespero em animais, que é associado à depressão. O FST foi desenvolvido inicialmente para prever os efeitos de novos antidepressivos (BISELLI *et al.*, 2021). Foi desenvolvido para modelar o comportamento de um animal forçado a nadar sem possibilidade de escape, levando-o a um estado de imobilidade considerado um “estado de desespero”. Durante o teste, os animais são colocados em um cilindro de água do qual não conseguem sair e são monitorados quanto ao tempo que passam imóveis, flutuando na água sem tentar escapar. Uma das vantagens do FST é seu baixo custo e tempo de realização.

O teste de suspensão pela cauda (TST) é semelhante ao teste de natação forçada (FST) e é usado para avaliar o comportamento de desespero em animais, considerado um sintoma de depressão. Durante o TST, o rato é suspenso pela cauda e inicialmente tenta escapar da situação estressante, mas eventualmente fica imóvel (STERU *et al.*, 1985). Os principais parâmetros medidos são o tempo de imobilidade e a latência até a imobilidade. Assim como no FST, períodos mais longos de imobilidade são considerados sintomas de depressão, que podem ser atenuados com a administração de antidepressivos. Uma das vantagens do TST é que ele pode ser repetido várias vezes sem os efeitos confusos do teste-reteste e é mais facilmente implementado do que o FST. Ambos os testes têm sido

amplamente utilizados na pesquisa de antidepressivos, mas apresentam limitações em sua sensibilidade a diferentes classes de medicamentos, variação entre cepas de animais e sensibilidade a fatores ambientais.

## **Anedonia**

A anedonia – perda de interesse em iniciar e participar de atividades que antes eram agradáveis ou um déficit na capacidade de sentir prazer -, ou diminuição acentuada do interesse ou prazer, também é um traço característico da depressão, e testes que avaliam esse comportamento são importantes para estudar a etiologia da depressão (NESTLER; HYMAN, 2010). A anedonia é um quadro de diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (American Psychiatric Association [APA], 2022).

O teste de preferência de sacarose (SPT) é amplamente usado para estabelecer anedonia em roedores (LIU *et al.*, 2018). Consiste em oferecer ao animal a escolha entre água e uma solução de sacarose, com a preferência pela sacarose indicando um comportamento normal, a concentração da solução varia entre 0,25 e 2%. A anedonia é frequentemente definida como uma preferência pela sacarose inferior a 60%. O SPT é válido, reproduzindo um sintoma-chave da depressão. Responde ao estresse crônico e pode ser revertido por antidepressivos como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e antidepressivo tricíclico (TCA). Apesar disso, raramente é usado como triagem antidepressiva.

A anedonia em roedores também pode ser medida através de comportamentos sexuais. O estresse crônico tende a reduzir os comportamentos sexuais em roedores machos. Alguns antidepressivos podem diminuir ainda mais o desempenho sexual, refletindo experiências de pacientes humanos sob tratamento antidepressivo crônico. No entanto, usar o impulso sexual como indicador de anedonia não é comum devido à influência da receptividade das fêmeas durante o teste (PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, 2019). Para contornar essa questão, as fêmeas podem ser submetidas a cirurgia para remoção dos ovários e tratamento hormonal antes dos testes.

A anedonia é um fenômeno complexo que pode envolver diferentes aspectos da resposta hedônica e da motivação para obter recompensas. Estudos futuros podem investigar se diferentes modelos de estresse afetam esses aspectos de forma igual ou diferente, utilizando diferentes testes.

## **Mudanças psicomotoras**

As mudanças psicomotoras são comuns em pessoas com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e podem incluir agitação ou retardo psicomotor (ALCANTARA; PARISE; BOLAÑOS-GUZMÁN, 2017). O retardo psicomotor se caracteriza não apenas por uma

redução geral na atividade física, mas também pela dificuldade em realizar tarefas simples ou responder de forma adequada às necessidades básicas do corpo. Em estudos com roedores, essas mudanças são frequentemente avaliadas usando testes de ansiedade padrão, como o teste de campo aberto, o labirinto em cruz elevado e a caixa claro-escuro. No entanto, esses testes podem ser influenciados pelos níveis de ansiedade dos animais, o que torna difícil interpretar os resultados apenas como indicativos de mudanças psicomotoras. Alternativas melhores incluem monitorar a atividade dos animais em suas gaiolas usando sensores infravermelhos passivos ou observar sua interação em um teste de interação social sob luzes vermelhas fracas (UNAL; CANBEYLI, 2019).

Embora o movimento das rodas também tenha sido usado para medir a atividade locomotora, estudos recentes sugerem que isso pode alterar os comportamentos depressivos e ansiosos dos roedores (MUL et al., 2018). Também foi sugerido que a imobilidade do FST pode ser usada para modelar o retardo psicomotor. A avaliação precisa dessas alterações em modelos animais de depressão é desafiadora devido à influência dos níveis de ansiedade nos resultados dos testes comportamentais padrão. Alternativas como o monitoramento da atividade em gaiolas domésticas ou a observação da interação social em condições específicas podem oferecer uma avaliação mais precisa.

## **ALGUMAS PLANTAS QUE DEMONSTRARAM EFEITO ANTIDEPRESSIVOS**

As plantas medicinais, seus extratos e outras preparações apresentam enorme potencial no tratamento de diversas doenças e entre os transtornos mentais, depressão e ansiedade. No caso da depressão, centenas de plantas têm sido tradicionalmente utilizadas na medicina popular há gerações (MORAGREGA; RÍOS, 2021). São também amplamente utilizadas no Brasil, visto que nosso país possui alguns facilitadores, como a grande diversidade ambiental e o baixo custo associado à terapêutica (OLIVEIRA; BARRETO; NETO, 2018). Tendo uma grande diversidade de plantas em nosso país e, muitas delas, ao serem estudadas, apresentam elevado teor nutricional, presença de antioxidante, entre outras propriedades, podendo ter um potencial farmacológico significativo e, conseqüentemente, gerando aplicações em diversas áreas como saúde, cosmética, culinária (CASTRO; FIGUEIREDO, 2019). Portanto, destaca-se que as pesquisas com plantas medicinais são crescentes pela capacidade dessas espécies de produzir moléculas com atividade terapêutica, empregadas para diversos fins terapêuticos, em que muitas atividades biológicas conferidas às plantas foram demonstradas, dentre elas a ação no sistema nervoso central (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, a investigação e desenvolvimento de espécies vegetais com possível aplicação na área da psicofarmacologia têm crescido de forma significativa, devido, sobretudo, aos efeitos adversos ocasionados pelos fármacos convencionais e também à necessidade urgente de terapias medicamentosas com maior eficácia. Apesar da terapia

com fitoterápicos não ser totalmente livre de efeitos adversos, estas normalmente são procuradas como complemento ou alternativa às terapêuticas convencionais (DIAS, 2019). Diversas espécies vegetais possuem propriedades terapêuticas, e, assim, o uso de plantas medicinais representa um fator essencial para a manutenção das condições de saúde das pessoas acometidas por doenças mentais (BORTOLUZZIE; SCHMITT, 2020). E a utilização das plantas medicinais em casos de ansiedade e depressão vem aumentando em diversas partes do mundo, visto que apresentam eficácia e menos risco de efeitos nocivos que os medicamentos convencionais (CARVALHO; LEITE; COSTA, 2021). Portanto, algumas espécies vegetais podem servir como uma fonte rica para o desenvolvimento de novas terapias antidepressivas e aqui serão abordadas de forma objetiva. Entre elas temos:

A erva de São João (*Hypericum perforatum*) é uma planta da família *Hypericaceae* nativa da Europa, Norte da África e Ásia (ZIRAK *et al.*, 2018). As flores amarelas e brilhantes desabrocham no meio do verão, próximo ao dia de São João Batista, em junho, o que pode ter dado à planta o seu nome (GALEOTTI, 2017). É um dos poucos antidepressivos naturais, sendo considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos em relação ao tratamento da depressão. O extrato *H. perforatum* é utilizado no tratamento de depressão leve a moderada, com perfil de tolerabilidade superior aos antidepressivos sintéticos. Através da análise de preparações farmacêuticas contendo *H. perforatum* observa-se a presença de diversos constituintes, tais como a hiperforina, hipericina, eriodictiol e diferentes flavonoides, e que sua eficácia se baseia não apenas em um de seus metabólitos, mas sim no conjunto deles (BERREZA, 2019). A inibição dos MAOs pode ser um mecanismo potencial responsável pela ação antidepressiva da erva de São João. A inibição dessas enzimas pode influenciar no comportamento e no estado de humor dos indivíduos, modulando as concentrações de monoaminas como a serotonina (5-HT), a norepinefrina (NA) e a dopamina (DA) no cérebro e nos tecidos periféricos (ZIRAK *et al.*, 2018).

Diversos estudos demonstraram que os constituintes dessa espécie demonstraram importantes efeitos em modelos animais diversos. Entre os modelos observados, podemos mencionar o modelo em depressão pós parto, estresse crônico imprevisível e no modelo inflamatório induzido por LPS. Os estudos mostraram que os constituintes apresentam efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, regulando ainda os níveis de BDNF e homeostase do zinco (SUN; ZHAO; RONG, 2022).

Uma outra espécie que apresenta efeito antidepressivo em diversos estudos é *Lavandula angustifolia* Mill. As plantas do gênero *Lavandula* sp., são nativas nas Ilhas Canárias, oeste e norte da África, sul da Europa, no Mediterrâneo, Arábia e Índia. Como uso comercial, na verdade, destacam-se as espécies *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* e o híbrido das duas espécies, o Lavandin (VASCONCELOS, 2022). São espécies arbustivas, herbáceas, aromáticas e seu uso é relatado em formas de chás, tinturas e principalmente o óleo essencial para o tratamento de insônia, irritabilidade, ansiedade e também possuindo

atividades terapêuticas como anti-inflamatória, antidepressiva, ansiolítica. (ADAMUCHIO; DESCHAMPS; MACHADO, 2017). As partes da planta utilizadas para a produção do óleo essencial são as flores e o caule e essa preparação apresenta mais de 160 substâncias, com uma alta concentração de linalol e acetato de linalila. O linalol é considerado o composto de principal efeito ansiolítico (ALVES, 2018). Suas contra-indicações são o uso por gestantes, lactantes, pessoas com hipersensibilidade aos componentes ativos da planta, menores de 12 anos de idade, por falta de dados substanciais sobre sua segurança nesses casos (ANVISA-RDC, 2014).

Estudos em animais demonstraram que o óleo essencial dessa espécie apresentou efeito antidepressivo em modelos animais de depressão induzida pela administração de corticosterona após 14 dias. o provável mecanismo inclui o aumento nos níveis de BDNF e de modulação da via hormonal da ocitocina (SUN; ZHAO; RONG, 2022).

Outra espécie também estudada é a ***Centella asiatica (L.) Urban***, também conhecida como Brahmi ou Mandookaparni na medicina ayurvédica. É uma planta da família *Apiaceae* que cresce em locais sombreados, pantanosos e úmidos, como arrozais e margens de rios. É uma planta rasteira perene, de caule glabro, que atinge cerca de 15 cm de altura. Suas folhas são reniformes, medindo de 1,5 a 5 cm de largura e de 2 a 6 cm de comprimento. É conhecida pelos seus efeitos neurotônicos por melhorar a capacidade cognitiva entre outras propriedades (SUN; ZHAO; RONG, 2022). Possui diversos triterpenos que demonstraram efeitos em diferentes modelos animais, principalmente no modelo de estresse crônico imprevisível. Os mecanismos envolvidos incluem provavelmente o aumento dos níveis de monoaminas como noradrenalina, serotonina e dopamina. Além disso, modulação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal também foi verificada (JAGADEESAN *et al.*, 2019).

Outra espécie importante e que tem demonstrado efeito antidepressivo é o ***Panax ginseng C.A Mey.*** A espécie tem como constituinte ativo os Ginsenoside Rg1 e Ginsenoside Rb1. O Ginsenoside Rg1 demonstrou ter um papel protetor em doenças neurológicas como isquemia cerebral, Alzheimer, Parkinson e depressão. Essa substância demonstrou que diminui comportamentos depressivos induzidos pelo estresse, além de reverter o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Além disso, demonstrou aumentar os níveis de BDNF e promover a neurogênese, podendo ser associado a regulação da plasticidade neuronal e melhora a função mitocondrial (Li *et al.*, 2022; SUN; ZHAO; RONG, 2022; JIANG *et al.*, 2021).

A curcuma ou ***Curcuma longa***, mais conhecida como açafrão, apresenta diversos constituintes químicos sendo a curcumina o mais conhecido e estudado entre eles. Curcumina é um componente com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras e neuroprotetoras. Estudos mostram que a curcumina pode atravessar a barreira hematoencefálica e ter efeitos antidepressivos. A administração crônica de curcumina em camundongos demonstrou propriedades antidepressivas significativas, além de propriedades antioxidantes. A ativação do Nrf2, um mecanismo relacionado ao estresse

oxidativo, parece desempenhar um papel importante nos efeitos observados da curcumina nesses modelos. Além disso, a curcumina demonstrou efeitos neuromoduladores na plasticidade sináptica e neuronal (LIAO *et al.*, 2020).

Várias outras espécies ainda poderiam ser citadas mas a extensão do tema foge ao objetivo deste capítulo principalmente o artigo de Sun, Zhao e Rong (2022). Outras referências podem também ser consultadas ao fim deste capítulo.

## REFERÊNCIAS

ADAMUCHIO, L. G. I.; DESCHAMPS.; MACHADO, C. Aspectos gerais sobre a cultura da Lavanda (*Lavandula spp.*). Rev. Bras. Pl. Med. p. 477–484. 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de maio de 2014.

ALCANTARA, L. F.; PARISE, E. M.; BOLAÑOS-GUZMÁN, C. A. Animal models of mood disorders. [s.l.] Oxford University Press, 2017.

ALMEIDA, A. A. C.; CARVALHO, R. B. F. D.; COELHO, M. L.; FREITAS, R. M. D. Utilização de plantas medicinais para o tratamento da depressão: Uma prospecção tecnológica. Revista GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias, 3(2), 157-166. 2013.

ALMEIDA, D.; MOTA, S. C. B.; HONÓRIO JÚNIOR, J. E. R. A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. Scire Salutis, v. 11, n. 1, p. 84-97, 2021. ISSN 2236-9600. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2021.001.0010>.

ALVES, B. Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade. Monografia de TCC. UFSJ. 2018.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed. Text revision. Washington-DC: American Psychiatric Association, 2022.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al. Revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BEZERRA, A. L. D. Uso da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão. 2019. 37f., Dissertação (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité. 2019.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role os oxidative stress in depression. Drug Discovery Today, [England], v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020. ISSN 1878-5832. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>. Acesso em: mar. 2024.

BISELLI, T. et al. Optogenetic and chemogenetic insights into the neurocircuitry of depression-like behaviour: A systematic review. The European journal of neuroscience, v. 53, n. 1, p. 9–38, 2021.



- BORTOLUZZI, M. M.; SCHMITT, V.; MAZUR, C. E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, 9(1), p. e02911504-e02911504. 2020.
- CARVALHO, L. G.; Leite, S. C.; Costa, D. A. F. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. *Revista de Casos e Consultoria*, 12(1), e25178-e25178. 2021.
- CASTRO, Marta Rocha; FIGUEIREDO, Fábio Fonseca. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no sus. *Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, [S.L.], v. 15, n. 31, p. 56-70, 5 jul. 2019. EDUFU - Editora da Universidade Federal de Uberlândia. <http://dx.doi.org/10.14393/hygeia153146605>.
- CORNETT, E. M. et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacology Bulletin*, [United States], v. 51, n. 2, p. 115-130, 2021. ISSN 2472-2448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146562/>. Acesso em mar. 2024.
- CORRADI, M. de A.; LISBOA, A. B.; FRÁGUAS JUNIOR, R. Inflammatory markers as predictive factors for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressant effect. *Revista de Medicina*, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 103-115, 2017. ISSN 1679-9836. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v96i2p103-115. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/116535>. Acesso em: 26 jan. 2024.
- CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. BDNF unveiled: exploring its role in major depression disorder serotonergic imbalance and associated stress conditions. *Pharmaceutics*, [Switzerland], v. 15, n. 8, artigo 2081, 2023a. ISSN 1999-4923. DOI:10.3390/pharmaceutics15082081. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37631295/>. Acesso em mar. 2024.
- CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*, Switzerland, v. 12, n. 2, artigo 470, 2023b. ISSN 2076-3921. DOI:10.3390/antiox12020470. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830028/>. Acesso em mar. 2024.
- CORREIA, A. S.; FRAGA, S.; TEIXEIRA, J. P.; VALE, N. Cell model of depression: reduction of cell stress with mirtazapine. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 23, n. 9, artigo 4942, 2022. ISSN: 1422-0067. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4942>. Acesso em: mar. 2024.
- COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, London-England, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 2021. ISSN 1474-547X. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634250/>. Acesso em: fev. 2024.
- DA SILVA NOBREGA, J. C.; BATISTA, A.V.A.; BELCHIOR, V.C.S.; LACERDA, W.A.; BELCHIOR, S.M.S. Plantas medicinais no tratamento de ansiedade e depressão: Uma revisão. *Research, Society and Development*, v.11, n.1,p.e5511124024-e5511124024. 2022.
- DENG, X.-Y. et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. *Behavioural brain research*, v. 291, p. 12–19, 2015.
- DIAS, A. R. O. Fitoterapia do Sistema Nervoso Central: O uso do *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão. 2019. 93f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, jul. 2019.

DIONISIE, V. et al. Escitalopram targets oxidative stress, caspase-3, BDNF and MeCP2 in the hippocampus and frontal cortex of a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 22, n. 14, artigo 7483, 2021. ISSN: 1422-0067. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7483>. Acesso em: mar. 2024.

DOBREK, L.; GLOWACKA, K. Depression and Its phytopharmacotherapy: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [Switzerland], v. 24, n. 5, 4772, 2023. ISSN 1422-0067. DOI:10.3390/ijms24054772. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902200/>. Acesso em mar. 2024.

DONG, X. et al. “*Saccharina japonica*” ethanol extract meliorates depression/anxiety-like behavior by inhibiting inflammation, oxidative stress, and apoptosis in dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis mice. *Frontiers in Nutrition*, [Switzerland], v. 8, artigo 784532, 2021. ISSN 2296-861X. DOI:10.3389/fnut.2021.784532. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.784532/full>. Acesso em: mar. 2024.

DONKELAAR, E. A exposição prolongada à corticosterona diminui a sensibilidade à insulina e induz comportamento depressivo no camundongo C57BL/6NCrI. *PLoS ONE*, 2014.

FAVA, M.; KENDLER, K. S. Major depressive disorder. *Neuron*, [United States], v. 28, n. 2 p. 335-341, 2000. ISSN1097-4199. DOI:10.1016/s0896-6273(00)00112-4. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(00\)00112-4?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300001124%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(00)00112-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300001124%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em fev. 2024.

FDA - U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Depression medicines. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/depression-medicines>. Acesso em jan. 2024.

FOGAÇA, M. V.; DUMAN, R. S. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. *Frontiers in cellular neuroscience*, [Switzerland], v. 13, a. 87, 2019. ISSN 1662-5102. DOI:10.3389/fncel.2019.00087. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422907/>. Acesso em: fev. 2024.

GALEOTTI, Nicoletta. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: a therapeutic perspective for pain conditions. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 200, p. 136-146, mar. 2017.

GAO, S. et al. Tetrandrine exerts antidepressantlike effects in animal models: role of brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res*, v. 238, p. 79–85, 2013.

GOLDBERG, J. F. *Psicofarmacologia prática*. Tradução: Carlos Henrique Cosendey. Revisão técnica: Eduardo Ponte de Sena. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. ISBN 978-85-2773-891-0.

GONDA, X.; DOME. P.; NEILL. J. C.; TARAZI, F. I. Novel antidepressant drugs: beyond monoamine targets. *CNS Spectrums*, [United States], v. 28, n. 1, p. 6-15, 2023. ISSN 1092-8529. DOI:10.1017/S1092852921000791. Acesso em: mar. 2024.

Haidar, M. A. et al. Neurological and neuropsychological changes associated with SARS-CoV-2 infection: new observations, new mechanisms. *The Neuroscientist*, v 28, n. 6, p. 552-571, 2022. ISSN 1089-4098. DOI:10.1177/1073858420984106. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858420984106>. Acesso em fev. 2024.

HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. Tradução de Alcides Júnior et al. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. ISBN 978-85-352-4980-4.

- HITA, M. G. Identidade feminina e nervoso: crises e trajetórias. In: ALVES, P. C.; RABELO, M. C. (Org). Antropologia da saúde: traçando identidade e explorando fronteiras. Rio de Janeiro: Relume-Dumara, 1998. p. 179-211.
- ITALIA, M. et al. Rationale, relevance, and limits of stress-induced psychopathology in rodents as models for psychiatry research: An introductory overview. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7455, 2020.
- JIANG N, HUANG H, ZHANG Y, LV J, WANG Q, HE Q, LIU X. Ginsenoside Rb1 produz efeitos semelhantes a antidepressivos em um modelo de estresse de derrota social crônica da depressão através da via de sinalização BDNF-TRKB. *Farmacol frontal*. 29 set 2021;12:680903. DOI: 10.3389/fphar.2021.680903. PMID: 34658847; PMCID: PMC8511306.
- JOMOVA, K.; RAPTOVA, R.; ALOMAR, S. Y.; ALWASEL, S. H.; NEPOVIMOVA, E.; KUCA, K; VALKO, M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, [Germany], v. 97, n. 10, p. 2499-2574, 2023. ISSN 0340-5761. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597078/>. Acesso em: mar, 2024.
- JONAS, J. M.; COHON, M. S. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [United States], v. 54, p. 25-45, 1993. ISSN 1555-2101.
- JAGADEESAN, S., MUSA CHIROMA, S., BAHARULDIN, M. T. H., TAIB, C. N. M., AMOM, Z., ADENAN, M. I., & MOKLAS, M. A. M. (2019). Centella asiatica previne alterações comportamentais crônicas imprevisíveis e leves induzidas por estresse em ratos. *Pesquisa e Terapia Biomédica*, 6(6), 3233-3243. Disponível em: <https://doi.org/10.15419/BMRAT.v6i6.550>
- KIMBERLY, M. A.; NEWHOUSE, P. A. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annual Review of Clinical Psychology*, [United States], v. 15, p 399-423, 2019. ISSN 1548-5951. DOI:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786242/>. Acesso em mar. 2024.
- KRAMER, P. D. Ouvindo o Prozac: uma abordagem profunda e esclarecedora da “pílula da felicidade”. Tradução: Geni Hirata. 2.ed. Rio de Janeiro: Record, 1995. ISBN 85-01-04193-9.
- KRAVITZ, H. M.; FAWCETT J.; NEWMAN, A. J. Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [United States], v. 54, p. 78-84, 1993. ISSN 1555-2101.
- LIAO D, LV C, CAO L, YAO D, WU Y, LONG M, et al. Curcumin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors via restoring changes in oxidative stress and the activation of Nrf2 signaling pathway in rats. *Oxid Med Cell Longev*. (2020) 2020:9268083. doi: 10.1155/2020/9268083
- LIN, L. et al. Effects of corticosterone on BDNF expression and mood behaviours in mice. *Physiology & behavior*, v. 247, n. 113721, p. 113721, 2022.
- LIU, M.-Y. et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature protocols*, v. 13, n. 7, p. 1686–1698, 2018.
- LI, J., GAO, W., ZHAO, Z. et al. O ginsenosídeo Rg1 reduziu a ativação microglial e a disfunção mitocondrial para aliviar o comportamento semelhante à depressão através do eixo GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2. *Mol Neurobiol* 59, 2855-2873 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02740-7>

LOPES, L. S.; SILVA, R. O.; LIMA, G. de S.; COSTA, A. C de A.; BARROS, D. F.; SILVA-NÉTO, R. P. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurologica Belgica*, [S.l.], v. 121, n. 5, p. 1117-1122, 2021. ISSN 2240-2993. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01748-5>. Acesso em: mar. 2022.

LÜSCHER, B. MÖHLER, H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Research*, [England], v. 8, F1000 Faculty Rev-751, 2019. ISSN 2046-1402. DOI: 10.12688/f1000research.18758.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275559/>. Acesso em: jan. 2024.

LUSCHER, B.; SHEN, Q.; SAHIR, N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, [England], v. 16, n. 4, p. 383-406, 2011. ISSN 1476-5578. DOI: 10.1038/mp.2010.120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412149/>. Acesso em: jan. 2024.

MALETIC, V.; RAISON, C. L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, [Singapore], v. 14, n. 14, p. 5291-5338, 2009. ISSN 2768-6698. DOI: 10.2741/3598. Disponível em: <https://www.impress.com/journal/FBL/14/14/10.2741/3598>. Acesso em: set. 2022.

MMICHEL, T. M.; PÜLSCHEN, D.; THOME, J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current pharmaceutical design*, [United Arab Emirates], v. 18, n. 36, p. 5890-5899, 2012. ISSN: 1873-4286. DOI: 10.2174/138161212803523554. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/46512>. Acesso em: jan. 2024.

MORAGREGA, Inés; RÍOS, José Luis. Medicinal Plants in the Treatment of Depression: evidence from preclinical studies. *Planta Medica*, [S.L.], v. 87, n. 09, p. 656-685, 12 jan. 2021.

MUL, J. D. et al. Voluntary wheel running promotes resilience to chronic social defeat stress in mice: a role for nucleus accumbens C- FosB. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 9, p. 1934-1942, 2018.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. *Neuron*, [United States], v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002. ISSN 1097-4199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931738/>. Acesso em: set. 2022.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 1161-1169, 2010.

NGUYEN, T-D et al. Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Molecular Psychiatry*, [England], v. 27, n. 3, p. 1667-1675, 2022. ISSN 1476-5578. DOI:10.1038/s41380-021-01413-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106834/>. Acesso em: fev. 2024.

OLIVEIRA, A. C. D.; Barreto, T. O. S.; Neto, J. F. A. Interação de plantas medicinais com anti-hipertensivos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(5), 368-393. 2018.

OLIVEIRA, N. G. de; TEIXEIRA, I. T.; THEODORO, H.; BRANCO, C. S. Dietary total antioxidant capacity as a preventive factor against depression in climacteric women. *Dementia & Neuropsychologia*, [São Paulo], v. 13, n. 3, p. 305-311, 2019. ISSN 1980-5764. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-030007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753913/>. Acesso em: mar. 2024.

PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, [Netherlands], v. 19, n. 6, p. 493-9, 2005. ISSN 1090-2139. DOI:10.1016/j.bbi.2005.03.015. Acesso em: fev. 2024.

- PETKOVIĆ, A.; CHAUDHURY, D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Frontiers in behavioral neuroscience*, v. 16, 2022.
- PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)*, v. 126, n. 11, p. 1383–1408, 2019.
- POLLAK, D. D.; REY, C. E.; MONJE, F. J. Rodent models in depression research: Classical strategies and new directions. *Annals of medicine*, v. 42, n. 4, p. 252–264, 2010.
- POWELL, J. G.; GARLAND, S.; PRESTON, K.; PISZCZATOSKI, C. Brexanolone (Zulresso): finally, an FDA-approved treatment for postpartum depression. *The Annals of Pharmacotherapy*, [United States], v. 54, n. 2, p. 157-163, 2020. ISSN 1542-6270. DOI:10.1177/1060028019873320. Acesso em: mar. 2024.
- RAISON, C. L.; CAPURON, L. C.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, [England], v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006. ISSN 1471-4981. DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006. Acesso em dez. 2023.
- ROSENBLAT, J. D. et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force report: serotonergic psychedelic treatments for major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, [United States], v. 68, n. 1, p. 5-21, 2023. ISSN 1497-0015. DOI:10.1177/0706743722111371. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975555/>. Acesso em: mar. 2024.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Tradução: Marcelo de Abreu Almeida et al. Revisão técnica: Gustavo Schestatsky et al. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 978-85-8271-379-2.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. *Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock*. Tradução: Maria Regina Lucena Borges-Osório. Revisão técnica: Carolina Benedetto Gallois. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. ISBN 978-85-8271-115-6.
- SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *The Journal of Neuroscience*, [United States], v. 6, n. 8, p. 2240-2244, 1986. ISSN 1529-2401. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/6/8/2240.long>. Acesso em out 2023.
- SILVA, R. *O USO DA Valeriana officinalis como alternativa no tratamento dos transtornos da ansiedade: uma revisão*. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande. 2021.
- SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature protocols*, v. 7, n. 6, p. 1009–1014, 2012.
- SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, [United States], v. 140, n. 3, p. 774-815, 2014. ISSN 1939-1455. DOI:10.1037/a0035302. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006295/>. Acesso em fev. 2024.
- STAHL, S. M. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. Tradução: Patricia Lydie Voeux. Revisão técnica: Irismar Reis de Oliveira. 4. ed., [Reimpr.], Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2014.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: depressão e transtornos bipolares. Ilustrações: Nancy Muntner. Supervisão da edição brasileira: Irismar Reis de Oliveira e Pedro Antônio do Prado Lima. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2003. ISBN 978-85-277-1358-0.

STERU, L. et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, v. 85, n. 3, p. 367–370, 1985.

SUN, Y.; ZHAO, J.; RONG, J. Dissecting the molecular mechanisms underlying the antidepressant activities of herbal medicines through the comprehensive review of the recent literatures. *Frontiers in Psychiatry*, [Switzerland], v. 13:1054726, 2022. ISSN 1664-0640. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1054726. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1054726/full>. Acesso em: jan. 2024.

TEEGARDEN, S. Behavioral phenotyping in rats and mice. *Materials and methods*, v. 2, 2012.

UNAL, G.; CANBEYLI, R. Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural brain research*, v. 372, n. 112047, p. 112047, 2019.

VAN MARWIJK, H.; ALLICK, G.; WEGMAN, F.; RIPHAGEN II. Alprazolam for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, Art. No.: CD007139, 2012. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007139.pub2/full>. Acesso em: fev. 2024.

WANG, Q. et al. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 77, p. 99–109, 2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: transforming mental health for all. 2022. Disponível em: ZHAO, Y. et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European journal of pharmacology*, v. 581, n. 1–2, p. 113–120, 2008.

ZIRAK, Nahid; SHAFIEE, Mojtaba; SOLTANI, Ghasem; MIRZAEI, Mohammad; SAHEBKAR, Amirhossein. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: current evidence and potential mechanisms of action. *Journal Of Cellular Physiology*, [S.L.], v. 234, n. 6, p. 8496-8508, 21 nov. 2018.