



## C A P Í T U L O   4

# VIAS DE ESTRESSE OXIDATIVO ATIVADAS NO COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E ANSIOSO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9832516094>

### **Geovana Vieira Jacques**

Biotecnologista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/2181940707563560>

### **Gabriela Escalante Brites**

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

### **Laura Smolski dos Santos**

Farmacêutica, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

### **Gênifer Erminda Schreiner**

Licenciada em Ciências Biológicas, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

### **Glaura Paulo Fagundes Olivier**

Nutricionista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6379045836167823>

### **Fernanda Comarú da Silva de Mello**

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/4291486754737054>

### **Eduarda de Moura Ferreira**

Fisioterapeuta, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/2668102273867303>

**Carolina Pereira de Oliveira**

Acadêmica de Enfermagem na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/4681237585269363>

**Camila Berny Pereira**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/3048475599964049>

**Alice Garcia Braum**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/6786209198957058>

**Jaciara Esteveni Cunha Acosta**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/0571388285147195>

**Danielle de Menezes Amaral**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7969092131053966>

**Raiane Feiffer Grohe**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/1799611512828842>

**Emanuelle Malvassora**

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/0854342008349440>

**Mohammad Prudêncio Mustafá**

Fisioterapeuta, Doutorando no Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/6251635568085080>

**Erick Trindade Lopes**

Acadêmico de Fisioterapia na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/3183165465201867>

**Silvia Muller de Moura Sarmento**

Biomédica, Doutora em Ciências Fisiológicas Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil.  
<https://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

**Vanusa Manfredini**

Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

**RESUMO:** O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e defesas antioxidantes, influenciam na vulnerabilidade do sistema nervoso, dada a alta demanda energética cerebral e sua limitada capacidade antioxidant. Em transtornos depressivos e ansiosos, observa-se aumento de EROs, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e alteração em vias de transcrição, que por sua vez levam a danos celulares, prejuízo da neuroplasticidade e desregulação de neurotransmissores. Evidências clínicas mostram elevação de marcadores oxidativos e inflamatórios e redução de antioxidantes, achados que tendem a se normalizar após tratamento antidePRESSivo. Nesse contexto, antioxidantes naturais e sintéticos, dietas ricas em compostos antioxidantes e fármacos clássicos (ISRS, lítio) emergem como estratégias promissoras para restaurar o equilíbrio redox e atenuar sintomas depressivos e ansiosos, embora persistam desafios quanto à padronização, adesão e personalização terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Defesas antioxidantes; Espécies reativas de oxigênio; Transtornos de humor.

## OXIDATIVE STRESS PATHWAYS ACTIVATED IN DEPRESSIVE- AND ANXIETY-LIKE BEHAVIOR

**ABSTRACT:** Oxidative stress, resulting from the imbalance between reactive oxygen species and antioxidant defenses, influences the vulnerability of the nervous system, given the high cerebral energy demand and its limited antioxidant capacity. In depressive and anxious disorders, increased ROS, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, and alterations in transcription pathways are observed, which in turn lead to cellular damage, impaired neuroplasticity, and neurotransmitter dysregulation. Clinical evidence shows elevated oxidative and inflammatory markers and reduced antioxidants, findings that tend to normalize after antidepressant treatment. In this context, natural and synthetic antioxidants, diets rich in antioxidant compounds, and classical drugs (SSRIs, lithium) emerge as promising strategies to restore redox balance and attenuate depressive and anxious symptoms, although challenges remain regarding standardization, adherence, and therapeutic personalization.

**KEYWORDS:** Antioxidant defenses; Reactive oxygen species; Mood disorders.

## FUNDAMENTOS DO ESTRESSE OXIDATIVO E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O estresse oxidativo é o resultado de um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos de defesa antioxidante, contribuindo para a patogênese de várias doenças (Pizzino, et al., 2017). As espécies reativas de oxigênio (EROs) são subprodutos naturais do metabolismo aeróbico, geradas principalmente durante a atividade da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Aproximadamente 1 a 2% do oxigênio consumido pelas mitocôndrias é convertido em radicais superóxido ( $O_2^-$ ), especialmente nos complexos I e III, iniciando a formação de outras EROS, como o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila (OH) (Morris, et al., 2022; Correia, et al., 2023).

As espécies reativas de oxigênio (ROS) constituem moléculas altamente instáveis e oxidantes, capazes de modificar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Em estados patológicos, a produção exacerbada de ROS rompe a homeostase redox, promovendo estresse oxidativo e danos estruturais severos à maquinaria celular (Georgakopoulos, et al., 2017). As principais espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), radicais hidroxila (OH) e oxigênio singlete ( $1O_2$ ), são gerados por meio de processos como imunidade, apoptose, fosforilação de proteínas e outros processos de sinalização celular (Perillo, et al., 2020). Segundo Popa, G. L., & Popa, M. I. (2022), concentrações moderadas de ROS podem desempenhar papel sinalizador essencial, modulando vias de sobrevivência e adaptação celular. Para contrabalançar tais efeitos, os sistemas biológicos dispõem de complexas defesas antioxidantes e mecanismos de detoxificação, fundamentais para a manutenção da integridade molecular e funcional das células.

A disfunção mitocondrial é uma das principais causas de estresse oxidativo no cérebro. Como possuem alta atividade metabólica e dependem intensamente da respiração aeróbica, os neurônios são particularmente vulneráveis ao excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS), geradas como subprodutos desse processo. O acúmulo de ROS provoca peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e danos ao DNA, levando a lesões e morte neuronal. Em condições fisiológicas, níveis moderados de EROS participam de mecanismos de sinalização intracelular, regulando vias de transdução de sinais, plasticidade sináptica, liberação de neurotransmissores e processos de memória e aprendizado (Nissanka, 2018).

O sistema antioxidante no corpo é responsável pela remoção de radicais livres, incluindo enzimas antioxidantes e pequenas moléculas, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx), glutationa (GSH), etc. Por exemplo, a SOD pode catalisar o superóxido ( $O_2^-$ ) ao peróxido de hidrogênio, que poderia então ser catalisado por CAT e GPx em oxigênio e água (Alis, et al.,

2020). Além disso, nosso sistema de defesa antioxidante é também composto por moléculas não enzimáticas, como glutationa reduzida (GSH), vitamina C, vitamina E e coenzima Q10 (Betteridge, 2000). Teoricamente, o corpo busca se manter em homeostase, chamado de equilíbrio redox, com níveis de radicais livres e antioxidantes se equilibrando mutuamente. Porém, devido à alguns fatores e processos patológicos podem desencadear um considerável aumento na produção dos radicais livre, como mecanismos relacionados à inflamação, ativação de células imunes, exercício severo, isquemia, estresse mental, carcinomas e o próprio envelhecimento (Adwas, et al., 2019).

A suscetibilidade do tecido nervoso ao estresse oxidativo decorre de características bioquímicas e fisiológicas que o tornam singularmente predisposto a processos de oxidação (Cobley, et al., 2018). Embora corresponda a apenas cerca de 2% da massa corporal total, o cérebro é responsável por aproximadamente 20% do consumo de oxigênio do organismo, refletindo sua elevada demanda energética e a intensa atividade mitocondrial necessária para a manutenção de suas funções. Além disso, metais ativos de redução de oxidação, como ferro ou cobre, estão presentes em grandes quantidades no cérebro e estão ativamente envolvidos na catalisação da formação de ROS (Valko, et al., 2016).

Ademais, o sistema nervoso central dispõe de defesas antioxidantes relativamente limitadas, caracterizadas por menores concentrações de enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase, quando comparado a outros tecidos. A combinação desses fatores, associada à baixa capacidade regenerativa dos neurônios, culmina no acúmulo de lesões oxidativas em lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, comprometendo a homeostase celular e contribuindo de forma decisiva para a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, bem como para o surgimento de alterações comportamentais e transtornos psiquiátricos (Cobley, et al., 2018; Feng, et al., 2023).

## MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES DO ESTRESSE OXIDATIVO NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

As mitocôndrias exercem um papel central na produção de energia celular e na geração de Espécies reativas de oxigênio (EROs) como subprodutos do metabolismo (Suárez, et al., 2023). Em estados patológicos, como em transtornos de humor, podem ocorrer desequilíbrios na dinâmica mitocondrial, com predominância da fissão em detrimento da fusão contribuindo para o aumento da produção de EROs e favorecendo processos apoptóticos, de modo a comprometer a homeostase energética devido a interferência na cadeia transportadora de elétrons, provocando vazamentos eletrônicos e maior geração de radicais livres (Jiang, et al., 2024).

Em indivíduos com transtornos depressivos ou ansiosos, diversos estudos têm demonstrado níveis aumentados de marcadores oxidativos, como malondialdeído, e redução de antioxidantes endógenos, consequentemente afetando a homeostase redox cerebral e contribuindo para alterações na neurotransmissão e disfunção sináptica, importantes para a regulação do humor e resposta ao estresse (Alvarez-mon, et al., 2022; Suárez, et al., 2023; Jiang, et al., 2024).

Ademais, a inflamação neurogênica, caracterizada pela ativação de micróglias e astrócitos e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , é também um fator crítico na fisiopatologia de transtornos de humor e sua presença no Sistema Nervoso Central estimula ainda mais a produção de EROs, que por sua vez, amplificam a resposta inflamatória, configurando uma via de retroalimentação entre inflamação e estresse oxidativo, assim prejudicando a neurogênese e a plasticidade neuronal principalmente em áreas cerebrais cruciais no controle emocional (Cavalier, et al., 2023; Amaral, et al., 2025). Além disso, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse, encontra-se frequentemente hiperativado em indivíduos com transtornos depressivos e ansiosos, levando à liberação prolongada de cortisol, que quando aumentado, pode induzir disfunções metabólicas e reduzir a atividade antioxidantcelular, visto que pode estimular a produção de EROs e aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de mediadores inflamatórios no Sistema Nervoso Central o que contribui para a intensificação do estresse oxidativo cerebral (Jiang, et al., 2024; Sharan, e Vellapandian, 2024).

Na biologia molecular, duas vias de transcrição desempenham papéis opostos na regulação do estresse oxidativo: o NF- $\kappa$ B e o Nrf2. O primeiro, é ativado por citocinas inflamatórias e EROs, promovendo a transcrição de genes pró-inflamatórios e intensificando o dano oxidativo, além de sua ativação constantemente ser associada à neuroinflamação e à resistência ao tratamento antidepressivo, enquanto o Nrf2 atua como regulador da resposta antioxidant, e sua ativação é considerada um mecanismo compensatório protetor contra os efeitos do estresse oxidativo, embora sua funcionalidade possa estar comprometida em quadros de depressão crônica (Barbosa, et al., 2019; Jiang, et al., 2024).

O estresse oxidativo, portanto, influência na fisiopatologia dos transtornos de humor e é mediado por disfunções mitocondriais, inflamação neurogênica, hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e desequilíbrios nas vias de sinalização celular. A interação entre esses mecanismos permite um ambiente pró-oxidante, comprometendo assim a homeostase redox, a integridade sináptica e a plasticidade neuronal, impactando negativamente na regulação do humor e na resposta ao estresse.

## EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS: ESTRESSE OXIDATIVO EM TRANSTORNOS DE HUMOR

Depressão, ou Transtorno Depressivo Maior (TDM), é o transtorno psiquiátrico mais prevalente no mundo e uma das principais causas de carga de doenças, sendo caracterizada principalmente por humor deprimido, anedonia, distúrbios do sono e do apetite, perda de interesse ou prazer em atividades antes apreciadas e sentimento de culpa ou inutilidade (Smith, 2014). Uma alta taxa de suicídio entre indivíduos que sofrem do transtorno é o lado mais sombrio da depressão. A Organização Mundial da Saúde (OMS, Genebra, Suíça) (2017) estima que, até 2030, a depressão se tornará a principal causa de incapacidade no mundo e alega que atualmente afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo todos os anos, com uma prevalência de 6% em 12 meses (Malhi *et al.*, 2018). Além disso, a prevalência ao longo da vida varia entre 15% e 18%, afetando até um em cada cinco indivíduos e com parte da população sofrendo do transtorno pelo menos uma vez na vida, a depressão é um grande fardo clínico, emocional e socioeconômico para a sociedade (World Health Assembly, 2012, Organização Mundial da Saúde, 2017).

A perspectiva da psicopatologia classifica a depressão como um transtorno de humor ou transtorno afetivo. A Organização Mundial da Saúde, na décima revisão (WHO, 1992) da Classificação Internacional das Doenças, denominada de CID-10 apresenta, de forma geral, os seguintes transtornos do humor: episódio maníaco (F30), usado para episódio único de mania; transtorno afetivo bipolar (F31), que pode ser classificado, de acordo com o tipo do episódio atual, em hipomaníaco, maníaco ou depressivo; episódio depressivo (F32), que pode ser, quanto à intensidade, classificado como: leve, moderado ou grave; transtorno depressivo recorrente (F33), que tem as mesmas subdivisões descritas para o episódio depressivo; e transtornos persistentes do humor (F34). A CID-10 também inclui códigos para outros transtornos do humor e para transtornos não identificados.

Atualmente, sua fisiopatologia permanece amplamente desconhecida, especialmente dada sua alta heterogeneidade em termos de fenótipos clínicos e características biológicas, mas evidências crescentes sugerem que o estresse oxidativo, medido em várias matrizes, como soro, plasma ou eritrócitos, têm um papel crítico no TDM (Tayeb *et al.*, 2023). Desta forma, há uma necessidade urgente de encontrar biomarcadores para melhor compreender a patogênese da depressão, monitorar os resultados do tratamento e identificar novos alvos para medicamentos (Gadad *et al.*, 2018).

Uma das principais causas de distúrbios neuroanatômicos e inflamatórios é o estresse oxidativo, que surge como consequência de um acúmulo de dano oxidativo quando as defesas antioxidantes falham em neutralizar os efeitos de

espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) (Maes, et al., 2011; Sies et al., 2020). Este desequilíbrio ativa vias inflamatórias, conforme extensivamente revisado por Moylan et al. (2014), enquanto a inflamação aumenta o estresse oxidativo, como por exemplo, um aumento nos níveis de citocinas IL-1 e IL-6 que leva à diminuição dos níveis de albumina, zinco e lipoproteína de alta densidade (HDL) (Maes et al., 1997).

No entanto, as deficiências do estresse oxidativo são comumente descritas na fisiopatologia da doença. Curiosamente, o cérebro é mais vulnerável ao estresse oxidativo devido à sua alta taxa metabólica e níveis mais baixos de antioxidantes (Maes, 2011; Sies et al., 2020). Portanto, evidências crescentes mostram o envolvimento do estresse oxidativo em doenças relacionadas ao cérebro, como doença de Alzheimer, esquizofrenia e TDM (Bhatt et al., 2020; Rambaud et al., 2023).

Vários estudos demonstraram que indivíduos deprimidos apresentam níveis médios aumentados de citocinas pró-inflamatórias no sangue (Schieters et al., 2005). Meta-analises demonstraram que a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a proteína C reativa (PCR) estão elevados no TDM (Dowlati et al., 2010). Embora os mecanismos exatos subjacentes à ligação entre inflamação e depressão não sejam totalmente compreendidos, a ativação da via da quinurenina do metabolismo do triptofano, desencadeada pela inflamação e potencialmente levando ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos, como o ácido quinolínico, pode ser uma das vias (Pearson, et al., 2024). Além disso, o aumento da permeabilidade gastrointestinal que leva à translocação de bactérias gram-negativas pode causar inflamação sistêmica de baixo grau e, subsequentemente, gerar sintomas depressivos, o que é consistente com estudos em animais e humanos (Maes et al., 2011; DellaGioia et al., 2013).

Embora vários marcadores periféricos de estresse oxidativo e inflamação tenham se mostrado elevados no TDM, há heterogeneidade significativa entre os estudos (Black et al., 2015, Dowlati et al., 2010). Isso destaca a importância da fenotipagem cuidadosa dos indivíduos deprimidos, do grupo controle e do controle ou triagem de indivíduos com variáveis que sabidamente influenciam os marcadores de estresse oxidativo e inflamação, como tabagismo, índice de massa corporal, idade, sexo, comorbidades somáticas e uso de medicamentos somáticos e psiquiátricos (Schieters et al., 2005; Behr et al., 2012; Hiles et al., 2012).

Ademais, modificações em enzimas antioxidantes (principalmente glutatona peroxidase e superóxido dismutase) no TDM foram destacadas, enquanto antioxidantes não enzimáticos (principalmente ácido úrico) foram diminuídos em pacientes deprimidos em comparação com controles saudáveis, sendo associadas a um aumento nas espécies reativas de oxigênio, portanto, houve aumento nos

produtos de dano oxidativo (principalmente malondialdeído, teor de proteína carbonilada e 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina) em pacientes com TDM (Alvarez-mon, et al., 2022; Tayeb et al., 2023). Modificações específicas puderam ser identificadas de acordo com os estágios da doença e as características clínicas. Curiosamente, o tratamento com antidepressivos corrigiu essas alterações. Consequentemente, em pacientes em remissão da depressão, os marcadores de estresse oxidativo foram globalmente normalizados (Tayeb et al., 2023).

A superóxido dismutase (SOD) é uma das enzimas antioxidantes mais importantes. Vários pesquisadores relataram que a SOD é alterada na depressão, mas os resultados são inconsistentes. A maioria dos estudos descobriu que a atividade da SOD é aumentada na depressão (Sarandol et al., 2007; Gałecki et al., 2009; Kotan et al., 2011) mas resultados opostos também foram relatados (Stefanescu et al., 2012; Rybka et al., 2013). Uma meta-análise de Jiménez-Fernández et al. (2015) revelou níveis mais altos de SOD em pacientes com TDM em comparação com controles saudáveis. O aumento da SOD na depressão provavelmente reflete a defesa ativada contra ROS e RNS (Maes et al., 2011).

Além de avaliar as diferenças nos marcadores de inflamação e estresse oxidativo entre indivíduos com TDM e controles, vários pesquisadores avaliaram se esses níveis basais em indivíduos deprimidos predizem o resultado subsequente do uso de antidepressivos. De acordo com uma meta-análise recente de Strawbridge et al. (2015) não houve relação significativa entre os níveis basais de TNF- $\alpha$ , PCR ou IL-6 e a resposta subsequente ao tratamento antidepressivo, mas houve, no entanto, algumas evidências de que níveis persistentemente mais altos de TNF- $\alpha$  ao longo do tratamento estão associados a uma resposta mais fraca, enquanto os níveis de IL-6 podem diminuir após o tratamento antidepressivo, independentemente do grau de resposta antidepressiva.

A depressão configura-se como um transtorno multifatorial, no qual estresse oxidativo e inflamação desempenham papéis centrais em sua fisiopatologia devido ao acúmulo de produtos de dano oxidativo e elevação de citocinas pró-inflamatórias em pacientes deprimidos. Apesar da heterogeneidade dos achados, observa-se uma tendência de normalização desses marcadores após o tratamento antidepressivo, sugerindo sua relevância clínica. Assim, a investigação de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação pode contribuir para o melhor entendimento da doença, aprimorar estratégias terapêuticas e possibilitar uma abordagem mais personalizada no manejo do TDM.

## **IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS: ALVOS ANTIOXIDANTES PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRIOS EMOCIONAIS**

O uso de antioxidantes naturais e sintéticos como estratégias adjuvantes no tratamento de depressão e ansiedade tem sido amplamente estudado. A N-acetilcisteína (NAC), precursora de glutationa (GSH), exerce ação antioxidant direta e indireta, modulando o antiporter cistina/glutamato, regularizando excitotoxicidade via glutamato e inibindo a inflamação mediada por NF- $\kappa$ B e microglia, com efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos pré-clínicos e estudos em humanos mostraram que a NAC reduziu sintomas depressivos quando usada como adjuvante, em revisão recente incluindo ensaios clínicos randomizados (Santos, 2019.).

De acordo com uma meta-análise feita por (Liu, et al., 2024), vitaminas antioxidantes como vitamina E, vitamina C e selênio também demonstram potencial: meta-análises indicam efeitos positivos sobre depressão e ansiedade incluindo magnésio, zinco, selênio e coenzima Q10, além de compostos vegetais como flavonoides, crocina, chá e café. Além disso, a vitamina C (ácido ascórbico) melhora a neuroplasticidade, promove neurogênese hipocampal e regula enzimas antioxidantes, com efeitos positivos em sintomas de ansiedade e depressão em modelos experimentais, bem como compostos à base de selênio (ex.: ebselen, MFSel) que têm mostrado atividade antioxidant e neuroprotetora em modelos animais de ansiedade e depressão, atuando por vias como captação de glutamato, sinalização ERK e neurotransmissor GABA/5-HT (Liu, et al., 2024). Ainda, flavonóides, polifenóis e compostos como ácido fólico, com ação antioxidant e anti-inflamatória, têm sido associados a melhorias em sintomas depressivos em meta-análises recentes (Liu, et al., 2024 ).

Fármacos antidepressivos e estabilizadores de humor, como ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) (ex.: fluoxetina, citalopram) e lítio, apresentam efeitos indiretos sobre o estresse oxidativo. Estudos demonstraram aumento da atividade de SOD e redução de marcadores de peroxidação lipídica (MDA, carbonilados) em pacientes com depressão tratados com ISRS, sugerindo que parte do benefício terapêutico vem da restauração do equilíbrio redox neural (Vaváková, et al., 2015; Ji, et al., 2023). O lítio e o valproato, além de modular a plasticidade neuronal, aumentam a produção de BDNF e neurogênese, contribuindo para resiliência ao estresse oxidativo. Adicionalmente, a associação de NAC com antidepressivos tem melhorado o resultado em pacientes resistentes, incluindo adolescentes com ansiedade resistente a ISRS (Ji, et al., 2023).

A pesquisa em psiquiatria nutricional (nutritional psychiatry) destaca que padrões alimentares com alta densidade antioxidant e anti-inflamatória promovem redução significativa nos sintomas de depressão e ansiedade (Teixeira, et al., 2025). Dietas

ricas em frutas, vegetais, legumes, oleaginosas, peixes ricos em ômega-3 e grãos integrais (ex.: dieta mediterrânea ou tradicional japonesa washoku) estão associadas a menor risco de depressão e melhor modulação de estresse oxidativo e inflamação cerebral, visto que fornecem polifenóis, vitaminas (C, B9, E), selênio, zinco, ômega-3 e fibras que atuam via modulação da microbiota intestinal (eixo-gut-brain), redução da inflamação sistêmica, suporte mitocondrial e aumento da atividade de enzimas antioxidantes (Amiri S, et al., 2024; Teixeira, et al., 2025).

Apesar dos avanços, vários desafios permanecem, pois as evidências clínicas para antioxidantes como NAC, selênio, vitamina C/E e flavonoides ainda são heterogêneas, com estudos muitas vezes pequenos, heterogêneos em populações e escalas de avaliação, gerando alguma inconsistência nos resultados também pela falta de avaliação da biodisponibilidade, dosagem ideal, duração do tratamento e possíveis interações com fármacos psicotrópicos que devem ser melhor caracterizadas (Heidi, et al., 2024). Além disso, a abordagem dietética enfrenta barreiras práticas: adesão em longo prazo e fatores socioeconômicos (Heidi, et al., 2024).

O equilíbrio redox desempenha um papel central na fisiopatologia da depressão e ansiedade, com níveis reduzidos de antioxidantes como GSH, SOD e GPx e aumento de ROS (espécies reativas de oxigênio) e peroxidação lipídica associados à sintomatologia depressiva e ansiosa (Ji, et al., 2023). Estratégias terapêuticas que visam restaurar esse equilíbrio por meio de antioxidantes naturais e sintéticos (NAC, vitamina C/E, selênio, flavonoides), modulação indireta via fármacos clássicos (ISRS, lítio) e intervenções dietéticas e de estilo de vida mostram promessa crescente (Ji, et al., 2023; Amiri S, et al., 2024). Contudo, persistem desafios metodológicos, de implementação e de personalização. Deste modo, o futuro aponta para pesquisas interdisciplinares que integrem farmacologia, nutrição, biomarcadores e políticas públicas para consolidar a modulação do estresse oxidativo como via eficaz na abordagem dos transtornos emocionais.

## REFERÊNCIAS

ADWAS, A. A. et al.. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*, v. 6, n. 1, p. 43–47, 21 fev. 2019. DOI: DOI:10.15406/jabb.2019.06.00173

ALIS, S., et al.. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry*, v. 44, n. 3, e13145, 2020. DOI: 10.1111/jfbc.13145

ALVAREZ-MON, M. A., et al.. Differential malondialdehyde (MDA) detection in plasma samples of patients with major depressive disorder (MDD): A potential biomarker. *The Journal of international medical research*, v. 50, n. 5, 2022. DOI: 10.1177/03000605221094995

AMARAL, C. B., et al.. Neuroinflamação e Depressão: Uma Interseção Crítica na Saúde Mental. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 2, p. 1504-1517, 2025. DOI:10.36557/2674-8169.2025v7n2p1504-1517

AMIRI, S.,et al.. The Effect of Lifestyle Interventions on Anxiety, Depression and Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Healthcare (Basel)*, v. 12, n. 22, p. 2263, 2024. DOI: 10.3390/healthcare12222263

BARBOSA, J. E. et al.. Nrf2, NF-κB and PPAR $\beta/\delta$  mRNA Expression Profile in Patients with Coronary Artery Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 6, p. 1121–1127, 2019. DOI: 10.5935/abc.20190125

BEHR, G.A. et al.. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2012. DOI: 10.1155/2012/609421

BETTERIDGE, D. J.. What is oxidative stress? *Metabolism*, v. 49, n. 2 (Suppl 1), p. 3–8, 2000. DOI: 10.1016/S0026-0495(00)80077-3

BHATT, S., et al.. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, v. 25, n.7, p. 1270–1276. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.05.001

BLACK, C. N., et al.. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 51, p. 164-175, 2015.DOI:10.1016/j.psyneuen.2014.09.025.

CAVALIER, N. T., et al.. A relação entre inflamação crônica e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE*. v.9, n.7, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i7.10785

COBLEY, J. N. et al.. "13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress." *Redox biology* , v. 15, n. 2018, p. 490-503, 2018. DOI:10.1016/j.redox.2018.01.008

CORREIA, A. M., et al.. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants*, v. 12, n. 2, p. 470, 2023. DOI: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830028/

DELLAGIOIA, N., et al.. Bupropion pre-treatment of endotoxin-induced depressive symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 31, p. 197-204, 2013. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.008

**DEPRESSION AND OTHER COMMON MENTAL DISORDERS: GLOBAL HEALTH ESTIMATES.**

Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

DOWLATI Y., et al.. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033

FENG, J. et al. "Oxidative stress, the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases: The critical beneficial role of dietary antioxidants." *Acta pharmaceutica Sinica B*, v. 13, n. 10, p. 3988-4024, 2023. DOI:10.1016/j.apsb.2023.07.010

GADAD B. S., et al.. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *Journal Affective Disorders*, v. 233, p. 3–14, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.001

GALECKI P., et al.. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological reports*, v. 61, n. 3 p. 436–447, 2009. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70084-2

GEORGAKOPOULOS, N. D. et al. "The pharmacological regulation of cellular mitophagy." *Nature chemical biology*, v. 13, n. 2, p 136-146, 2017. DOI: 10.1038/nchembio.2287

HILES, S. A., et al.. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 26, n. 7, p. 1180-1188, 2012. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.001.

JI, N., et al.. How Oxidative Stress Induces Depression? *ASN Neuro*, v. 15, 2023. DOI:10.1177/17590914231181037

JIANG, M., et al.. Mitochondria in depression: The dysfunction of mitochondrial energy metabolism and quality control systems. *CNS Neuroscience and therapeutics*. v. 30, n. 2, 2024. DOI: 10.1111/cns.14576

JIMÉNEZ-FERNANDÉZ S., et al.. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: Results from a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 76, n. 12, p. 1658–1667, 2015. DOI: 10.4088/jcp.14r09179

KOTAN, V.O., et al.. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 35, n. 5, p. 1284–1290, 2011. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.021

LIU, F., et al.. Antioxidants in neuropsychiatric disorder prevention: neuroprotection, synaptic regulation, microglia modulation, and neurotrophic effects. *Frontiers in Neuroscience*, v. 18, 2024. DOI: 10.3389/fnins.2024.1505153

MAES, M., et al.. Serotonin-immune interactions in major depression: Lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 247, n. 3, p. 154–161, 1997. DOI: 10.1007/bf03033069

MAES, M., et al.. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biological Psychiatry*, v. 42, n. 5, p. 349–358, 1997. DOI: 10.1016/s0006-3223(96)00365-4

MAES, M., et al.. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: Relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr. Scand.*, v. 95, n. 3, p. 212–221, 1997. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x

MAES M., et al.. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 35, n. 3, p. 676–692, 2011. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004

MALHI, G. S; MANN, J. J.. Depression. *Lancet*, v. 392, p. 2299–2312, 2018. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31948-2

MORRIS, G. et al.. Redox regulation of the immune response. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 19, n. 10, p. 1079-1101, 2022. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0

MOYLAN, S., et al.. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neuroscience Biobehavior Review*, v. 45, p. 46–62, 2014. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007

NISSANKA, N. and MORAES, C.T.. Mitochondrial DNA damage and reactive oxygen species in neurodegenerative disease. *FEBS Letters*, n. 592, p. 728-742, 2018. DOI: 10.1002/1873-3468.12956

PEARSON, K., et al. The Neurochemistry of Depression: The Good, The Bad and The Ugly. *Missouri medicine*, v. 121, n. 1, p. 68–75, 2024. PMID: 38404431

PERILLO, B. et al.. ROS in cancer therapy: The bright side of the moon. *Experimental & molecular medicine*, v. 52, n. 2, p. 192-203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2

PIZZINO, G., et al.. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. DOI: 10.1155/2017/8416763

POPA, G. L.; POPA, M.I. Oxidative Stress in Chronic Hepatitis B—An Update. *Microorganisms*, v. 10, n. 70. 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10071265

RAMBAUD, V., et al.. Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants*, v. 11, n. 10, p. 1870, 2022. DOI: 10.3390/antiox11101870

RYBKA J., et al.. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 63, n. 187–194, 2013. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.019

SARANDOL, A., et al.. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human Psychopharmacology*, v. 22, n. 2, p. 67–73, 2007. DOI: 10.1002/hup.829

SANTOS, P., et al.. Anxiolytic properties of compounds that counteract oxidative stress, neuroinflammation, and glutamatergic dysfunction: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 41, n. 2, p. 168–178, 2019. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0005

SCHIEPERS, O. J., et al.. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 29, n. 2, p. 201–217, 2005. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003

SHARAN, P. e VELLAPANDIAN, C.. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: Unveiling the Potential Mechanisms Involved in Stress-Induced Alzheimer's Disease and Depression. *Cureus*, v. 16, n. 8, p. e67595, 2024. DOI: 10.7759/cureus.67595

SIES, H.; JONES, D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, v. 21, p. 363–383, 2020. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3

SMITH, K. Mental health: A world of depression. *Nature*, v. 515, p. 180–181, 2014. DOI: 10.1038/515180a

STAUDACHER, H. M., et al.. Diet interventions for depression: Review and recommendations for practice. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 59, n. 2, p. 115–127, 2025. DOI: 10.1177/00048674241289010

STEFANESCU, C.; CIOBICA, A.. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*, v. 143, p. 34–38, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2012.05.022

STRAWBRIDGE, R., et al.. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, v. 25, n. 10, 1532-43, 2015. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007

SUÁREZ, V. J. C., et al.. Mitochondria and Brain Disease: A Comprehensive Review of Pathological Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Biomedicines*, v. 11, n. 9, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11092488

TAYEB, A. El K. A., et al.. Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages, *Antioxidants*, v. 12, n. 4, p. 942, 2023. DOI: 10.3390/antiox12040942.

TEIXEIRA, T. N., et al.. A influência dos nutrientes na prevenção e tratamento da ansiedade em adultos: uma revisão bibliográfica. *Health Residencies Journal, [S. I.]*, v. 6, n. 31, 2025. DOI: 10.5172/hrj.v6i31.1169

TROFIN, D.M. et al., Estresse oxidativo na função cerebral. *Antioxidantes*. v. 14, n. 3. p. 297, 2025. DOI: 10.3390/antiox14030297

VALKO, M., et al. "Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease." *Archives of toxicology*, v. 90, n. 1, p. 1-37, 2017. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5

VAVÁKOVÁ, M., et al.. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015. DOI: 10.1155/2015/898393

WORLD HEALTH ASSOCIATION. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992. ISBN: 9241544228

World Health Assembly. Global Burden of Mental Disorders and the Need for a Comprehensive, Coordinated Response from Health and Social Sectors at the Country Level: Report by The Secretariat; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012. Disponível em: <<https://iris.who.int/handle/10665/78898>>.