

O potencial neuroprotetor da curcuma longa no tratamento de depressão

Neuroprotective potential of curcuma longa in the treatment of depression

Janice C. Oliveira^a, Amanda F. Padoveze^b

a: Graduada do Curso de Graduação do Curso de Nutrição Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas– FMU, Brasil

b: Profa Dra do Curso de Nutrição do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

A depressão hoje representa uma significância a nível mundial, principalmente pós pandemia. A abordagem terapêutica envolve tratamento medicamentoso associado ou não à psicoterapia. Porém, há a possibilidade ainda de associar outras terapias alternativas, como o uso de fitoterápicos, com intuito em potencializar o tratamento e amenizar os sintomas. Dentre esses, a cúrcuma vem despertando interesse devido sua atividade antioxidante e antiinflamatória e potencial ação antidepressiva. Este estudo teve como objetivo revisar os efeitos da *Curcuma longa* e seus constituintes sobre o tratamento da depressão. Dos 90 artigos encontrados que abordam o tema, 54 trabalhos entre os anos de 2015 e 2022 foram incluídos nesta revisão bibliográfica. Os estudos experimentais e clínicos apresentam efeitos positivos em tratamentos para a depressão, reduzindo sintomas e também, otimizando o processo de produção de serotonina, indicando que o mecanismo de ação da curcumina seria através da ação anti-inflamatória e antioxidante. A curcumina pode ser um aliado ao tratamento contra depressão com baixo custo e sem efeitos colaterais tão comuns como os medicamentos para tratamento da patologia.

Descritores: curcuma longa, neuroprotetor, curcumina, anti-inflamatório, depressão

ABSTRACT

Depression today represents a worldwide significance, especially after the pandemic. The therapeutic approach involves drug treatment associated or not with psychotherapy. However, there is also the possibility of combining other alternative therapies, such as the use of herbal medicines, in order to enhance the treatment and alleviate symptoms. Among these, turmeric has attracted interest due to its antioxidant and anti-inflammatory activity and potential antidepressant action. This study aimed to review the effects of *Curcuma longa* and its constituents on the treatment of depression. Of the 90 articles found that addressed the topic, 54 works between 2015 and 2022 were included in this bibliographic review. Experimental and clinical studies show positive effects in treatments for depression, reducing symptoms and also optimizing the serotonin production process, indicating that curcumin's mechanism of action would be through anti-inflammatory and antioxidant action. Curcumin can be an ally in the treatment of depression at a low cost and without side effects as common as medications used to treat the condition.

Descriptors: long curcuma, neuroprotective, curcumin, anti-inflammatory, depression

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental, causado por complexa interação entre fatores orgânicos, psicológicos, ambientais e espirituais, caracterizado por angústia, oscilação de humor e pela perda de interesse, prazer e energia diante da vida e tem como característica baixa afetividade assim como baixa autoestima e pode afetar negativamente a produtividade do indivíduo no seu emprego e nos seus relacionamentos¹⁻⁴.

Alguns sintomas do estado de ansiedade podem ser semelhantes com o estado de depressão e por isso, confundidos erroneamente. Uma pessoa com depressão pode ter ansiedade, mas não necessariamente o inverso. A ansiedade seria a hiperestimulação fisiológica, segundo a *Depression Anxiety and Stress Scale (DASS)*, já o estresse seria uma tensão persistente, estado de irritabilidade, e, é possível ser identificado através de níveis alterados de cortisol. Já o conceito de transtorno depressivo maior (TDM) seria causado pela grave deficiência de neurotransmissores monoaminas, assim como, a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT)⁵.

Segundo um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2005 a 2015, estima-se que haja 322 milhões de pessoas em todo o mundo diagnosticadas com depressão, sendo a maioria mulheres. No Brasil são 11,5 milhões de pessoas, representando 5,8% da população. Um relatório recente publicado pela OMS apontou ainda que houve um aumento em torno de 25% na prevalência de ansiedade e depressão no primeiro ano de pandemia COVID-19⁶⁻⁷.

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde apontou que a prevalência de depressão atinge mais as mulheres, de baixo nível social, cultural e econômico. Alguns estudos epidemiológicos reforçam esta informação de que a depressão é mais prevalente em mulheres devido às diferenças fisiológicas e hormonais, assim como, prevalência em casos de baixo nível sociocultural, de escolaridade, principalmente em mulheres solteiras. O fator financeiro aumenta as chances do surgimento da depressão devido às privações relacionadas às condições sociais como moradia e alimentação de baixa qualidade⁸⁻¹³ Conforme mencionado, a origem da depressão tem sua etiologia multifatorial, além do fator psicossocial, ambiental e genético, os achados científicos sugerem que qualquer um destes fatores ou a combinação deles podem desencadear este processo¹⁴.

Ela pode ser identificada quando há baixos níveis de atividade neurológica devido aos níveis insuficientes de neurotransmissores como a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, que afetam as sinapses nervosas. Porém, não há consenso se o início da patologia é consequência das baixas concentrações destes neurotransmissores ou o inverso, sendo a depressão a possível causadora desta diminuição de produção hormonal.^{14- 15}

O surgimento da depressão também pode estar associada à neuro inflamação, que favorece a diminuição dos níveis desses neurotransmissores, ocasionando dificuldade em desempenhar funções como a memória e o aprendizado entre outras funções relacionadas¹⁶.

Este processo inflamatório pode afetar a plasticidade neuronal, que é a capacidade que os neurônios têm de formar novas conexões, assim como a capacidade de adaptação a nível estrutural e funcional durante o desenvolvimento do ser humano, seja por interações com o ambiente interno ou externo¹⁷.

Anormalidades no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) podem ocorrer através de citocinas pró-inflamatórias, alterações nos neurotransmissores, mas também, através de alterações dos receptores de glicocorticoides (RGs). Esta anormalidade pode estar associada ao surgimento da depressão. Os antidepressivos atuam no aumento da expressão destes receptores que, em estado depressivo, apresentam baixos níveis, o que reduz o feedback negativo mediado por eles no eixo HPA¹⁸.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) exerce funções no sistema nervoso central como crescimento, diferenciação e reparo dos neurônios . Sendo assim, ele atua na regulação da plasticidade sináptica e neurogênese e alterações na neurogênese podem estar associadas à depressão¹⁹⁻²¹.

O tratamento convencional para a depressão é realizado através de medicamentos antidepressivos que apresentam melhora em média de 65% dos sintomas, comparado ao placebo, onde a melhora é de 30% e, em conjunto com acompanhamento psiquiátrico. Diversos estudos realizados têm como objetivo aliar o tratamento convencional realizado através destes medicamentos com fitoterápicos, nutracêuticos, biocompostos com intuito em potencializar os resultados e minimizar os sintomas da depressão, visando a melhora de qualidade de vida destes indivíduos, e a curcumina é amplamente estudada com este objetivo¹⁴⁻²²⁻²³.

A Curcuma (*Curcuma longa* L.) é uma planta que pertence à família Zingiberaceae e nativa das florestas tropicais da Índia, é utilizada em preparações culinárias na Índia⁵³. O sabor da curcuma, considerado também uma especiaria, é levemente apimentado e terroso que ajuda a realçar os sabores da comida, assim como sua cor marcante e aroma⁵⁴.

Suas ações terapêuticas estão relacionadas aos pigmentos curcuminóides e os óleos essenciais encontrados no rizoma. Ela destaca-se como um nutracêutico com capacidade preventiva em diversas patologias, como as doenças cardiovasculares, metabólicas, neurológicas e degenerativas. Ela apresenta propriedades anti-inflamatória, antioxidante, anti diabética, antitumoral, antibacteriana, antiparasitária e antifúngica²⁴⁻²⁵.

Estudos recentes sugerem potencial terapêutico sobre o câncer e, até mesmo, a depressão. A curcuma desperta interesse devido sua atividade antioxidante e possível ação antidepressiva atuando como neuro protetora sendo considerada um aliado em casos de tratamento de depressão e Alzheimer^{26,27}.

Sua atuação como antioxidante e anti-inflamatório poderia atuar de maneira benéfica em casos de depressão, porque seria capaz de reduzir a neuro inflamação através da inibição da ação de citocinas pró inflamatórias, assim como ocorre em outros processos no organismo, conforme evidenciado em diversos estudos. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo analisar os efeitos da Curcuma longa e seus constituintes sobre o tratamento da depressão²⁶⁻²⁷.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão e análise crítica de literatura publicada em artigos de revistas eletrônicas sobre o uso potencial neuroprotetor da Curcuma longa e seus constituintes para o tratamento da depressão. A pesquisa foi desenvolvida nas bases de dados Google acadêmico, SciELO e Pubmed, utilizando-se os descritores: curcuma/turmeric, curcumina/curcumin, depressão/depression, antiinflamatório/ anti-inflammatory, neuroprotetor/neuroprotective, transtorno de depressão maior/ major depression disorder, doenças neurológicas/ neurological diseases. Foram encontrados 90 artigos, sendo destes 54 selecionados. Os critérios de inclusão foram: ser escrito em idioma português ou inglês; data de publicação entre os anos de 2015 a 2022, com exceção para conteúdo sem atualização; e estudos que abordassem o efeito da curcuma sobre o tratamento da depressão, melhora dos sintomas e na qualidade de vida, assim como os possíveis mecanismos de ação da curcumina e outros constituintes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTUDOS EXPERIMENTAIS E IN VITRO

Alguns estudos mencionam que a depressão pode alterar a estrutura e função do córtex pré-frontal, assim como diminuir o BDNF que desempenha papel importante na plasticidade cerebral como a memória e o aprendizado. No caso da depressão, pode ocorrer a neuroinflamação, diminuindo a neurogênese e os níveis de neurotransmissores como serotonina e dopamina na região do hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal, afetando funções como memória, aprendizado e concentração devido sua redução²⁸⁻²⁹. Este processo

está relacionado à produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e interleucina -1 β (IL-1 β) que desencadeiam o processo de inflamação²⁸⁻²⁹.

A curcumina apresenta possível efeito neuroprotetor e pode atenuar os sintomas da depressão através da sua ação preventiva contra alterações estruturais no cérebro²⁹⁻³⁰. Estudos experimentais em ratos que foram induzidos ao estresse crônico e suplementados com a dosagem de curcumina (40mg/kg peso, i.p.) mencionam que houve a inibição da apoptose neuronal através da redução de fenótipos apoptóticos e da expressão de IL-1 β no córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC), assim como afirmam que a curcumina pode reduzir as alterações neuropatológicas no hipocampo além da inibição da apoptose neuronal. Outros estudos utilizaram a mesma dosagem e sugerem que a curcumina pode suprimir o comportamento depressivo por meio da prevenção de alterações estruturais e proteínas associadas à plasticidade sináptica em uma área do cérebro associada à depressão²⁸⁻²⁹⁻³⁰.

Sendo assim, alguns estudos sugerem que os curcuminóides podem reduzir os níveis de proteína C reativa, um biomarcador de inflamação aguda.³⁰⁻³²

Em outro estudo, os ratos receberam dosagens variadas (20, 50 ou 100 mg/kg, ip, uma vez ao dia) por 14 dias após sofrerem a exposição ao estresse, os achados mencionam que houve uma melhora neuroquímica nos níveis teciduais de 5-HT nas regiões do hipocampo e amígdala³³.

Outra hipótese é que a curcumina pode influenciar os níveis de serotonina e dopamina devido um estudo experimental realizado em ratos onde a dosagem de 80 mg / kg, ip inibiu o período de imobilização e aumentou níveis de serotonina e de dopamina (em doses mais altas), inibiu as enzimas monoaminoxidase (MAO), que degradam monoaminas como os neurotransmissores. Já a dosagem de curcumina de 20 mg / kg, ip aumentou o efeito da mobilidade (ou seja, o animal manteve por mais tempo o comportamento de luta) de doses abaixo do limiar de vários medicamentos antidepressivos como fluoxetina, venlafaxina ou bupropiona. O estudo também sugere que estes níveis podem ser potencializados através da administração de piperina (2,5 mg / kg, ip) com curcumina (20 e 40 mg / kg, ip) devido aumento da biodisponibilidade e que resultou na potencialização de atividades farmacológicas, bioquímicas e neuroquímicas assim como diminuição do tempo de imobilização obtendo resultados parecidos neste sentido como nos demais estudos mencionados³⁴.

O teste de imobilidade é quando o animal é submetido à natação, apresentando imediatamente um comportamento de luta que é reduzido com o passar dos minutos, permanecendo apenas com a cabeça fora da água, o que foi denominado de imobilidade³⁴.

Já em estudo com administração de doses mais altas (100 mg/kg, ip) em ratos, os achados

indicam melhora dos níveis de dopamina e norepinefrina em várias regiões do cérebro afetando de forma positiva a redução da MAO e do hormônio corticosterona sérico, desencadeando uma redução também do fator de TNF- α (necrose tumoral- α), IL-6, óxido nítrico (OX) e IL- β 1 no sistema límbico, justificando a teoria de que a curcumina atua como neuroprotetor através da sua ação antioxidante³⁵.

Estas doses mais altas também foram utilizadas em outro estudo (50 e 100 mg/ kg/ dia de curcumina por 18 dias) e apresentaram resultados onde os níveis de proteína BDNF aumentaram e reduziu os níveis de ciclooxigenase-2 (COX-2) e aumentou o tempo de reação ao teste de natação forçada, reforçando a hipótese de que a curcuma pode atuar como neuroprotetor atuando como inibidor de inflamação e neuroprotetor³⁶.

O processo de estresse crônico pode causar a perda da capacidade de sentir prazer (anedonia) e por isso os animais utilizados na maioria dos testes apresentaram baixa preferência pela solução de sacarose, caracterizando falta de estímulos, já que em ratos, o estresse e sintomas de depressão são analisados através da diminuição do consumo e da preferência por água com sacarose. Em ambos os estudos, os resultados foram semelhantes onde os níveis normalizaram após o tratamento com a curcuma, indicando que, influenciado pelos efeitos da curcumina, podemos prevenir a perda da capacidade de anedonia.³⁷⁻³⁸.

Em 2008, um dos estudos experimentais realizou testes em ratos com intuito em evidenciar a contribuição dos receptores de serotonina através da indução da curcumina alegando sua relação ao sistema serotoninérgico³⁹.

Um grupo de ratos receberam a injeção de 100 mg/kg, ip de Fenclonina (PCPA), conhecida como para-clorofenilalanina que atua como um inibidor da triptofano, uma vez por dia, por 4 dias e após isso, receberam uma dose de fluoxetina (30 mg/kg, ip) ou curcumina (10 mg/kg, ip) e realizaram o teste de natação forçada.

O resultado apresentado foi que a curcumina, nas doses de 5 e 10 mg/kg, e fluoxetina, nas doses de 20 e 30 mg/kg, reduziram o tempo gasto imóvel³⁹⁻⁴⁰.

Ainda mencionando a associação da curcumina com o tratamento contra a depressão convencional, há uma hipótese que compara a ação da fluoxetina e da curcumina e menciona semelhança baseado na melhora do comportamento de ratas ovariectomizadas, especificamente na ação neurotrófica, devido a modulação da produção de serotonina⁴⁰.

Há diversas elucidções através de estudos realizados em ratos sobre os efeitos benéficos dos curcuminóides em relação aos sintomas de depressão e ansiedade em que realizaram o teste de natação forçada e obtiveram êxito na diminuição da imobilidade dos animais indicando este resultado aos efeitos da curcumina no cérebro⁴¹⁻⁴³.

Na maioria dos estudos em animais, os testes foram realizados em duas situações diferentes, uso da curcumina antes do estresse induzido e após os testes em animais e os resultados foram semelhantes, ambos de forma positiva e praticamente utilizaram as mesmas dosagens e métodos³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴³.

ESTUDOS CLÍNICOS

A depressão em seres humanos podem ser analisada através de questionários de auto-relato que visam mensurar os níveis de humor, culpa, insônia, ansiedade entre outros como por exemplo o Hamilton Depression Rating Scale (HRSD/HDRS/HAMD) que consiste em escala de 17 a 24 itens que avalia o grau de depressão de acordo com a pontuação sendo leve a grave. O *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) que é a escala de ansiedade que consiste em 14 itens para avaliação e *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS) é uma escala de 30 itens para avaliar a gravidade dos sintomas de depressão de leve a grave⁴⁵.

Em estudo clínico com 111 indivíduos, sendo homens e mulheres de 18 a 65 anos, com diagnóstico de Transtorno depressivo maior (MDD) segundo critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), foi administrado cronicamente suplemento contendo curcuminóides e piperina (1000-10 mg / dia) em associação à terapia antidepressiva padrão (fluoxetina, 20mg / dia). Os resultados revelaram que o uso da curcumina potencializou o tratamento de 6 semanas, em que se reduziu os scores de depressão e ansiedade da escala HRSD/HDRS/HAMD e de *Rating* de Depressão de Asberg⁴⁵.

Em uma revisão sistemática de 930 artigos, dos quais 9 eram elegíveis para a metanálise e em 7 artigos, os participantes apresentavam transtorno depressivo maior (TDM). O objetivo era avaliar a eficácia da curcumina como terapia complementar para depressão comparado ao placebo e tratamento padrão, assim como avaliar o resultado em sintomas da ansiedade. Os resultados sugerem que a curcumina associada ao tratamento convencional pode melhorar os sintomas em pacientes com ansiedade e depressão⁴⁶.

Yu et al.⁴⁷, verificaram efeitos semelhantes em humanos em um estudo com 108 homens adultos (2 cápsulas contendo 1000 mg de curcumina/dia por 6 semanas). A pesquisa indica que a suplementação crônica de curcumina favorece a diminuição de citocinas inflamatórias interleucina 1 β e o nível de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) além de aumentar os níveis de fatores neurotróficos plasmáticos. Esta alegação de mecanismo de ação da curcumina aparece em outro estudo duplo-cego em adultos, com grupo controle, utilizando a dosagem de 90mg de curcumina (Theracurmin®) sendo 2 vezes ao dia por 18 meses. Ele sugere que

houve benefícios em relação à memória devido às suas propriedades anti-inflamatórias e/ou anti-amiloides com intuito em investigar a relação de proteína do BDNF fator neurotrófico derivado do cérebro com a depressão, relacionando níveis baixos hormonais com a patologia e que, na maioria dos achados, sugere que a curcumina pode aumentar os níveis de BDNF e com isso, associar os benefícios da curcumina no tratamento contra a depressão⁴⁷⁻⁴⁸.

Uma meta-análise sugere que, apesar da suplementação de curcumina reduzir as citocinas inflamatórias como IL-6, não houve comprovação de efeito significativo sobre o fator de TNF- α ⁴⁴.

Outro estudo também menciona que a suposição de sua ação como inibidor da MAO, o que pode favorecer o aumento dos níveis de BDNF assim como tem poderia ter efeito na supressão das vias de sinalização como o fator nuclear kappa B que exerce função na transmissão sináptica e regulação da expressão de genes envolvidos com a resposta neuronal, como COX-2, sugerindo que este fator de transcrição pode estar associado a fatores de humor⁴⁹.

Como mencionado anteriormente, uma quantidade considerável de estudos e ensaios clínicos associaram a inflamação ao desenvolvimento de sintomas depressivos⁴⁹⁻⁵⁰.

Outra revisão literária avaliando 6 ensaios clínicos com um total de 377 pacientes com depressão indicando a eficácia clínica significativa da curcumina na melhoria sintomas depressivos e de ansiedade através do aumento da concentração de monoaminas e inibição de citocinas inflamatórias como fator nuclear kappa B porém, menciona que é necessário mais estudos com duração maior para averiguar a eficácia e segurança da curcumina apesar de que houve indícios de boa tolerância na administração⁵⁰.

A curcumina apresentou eficácia no melhoramento de desempenho em atividade como concentração e memória através da sua ação em determinadas regiões do cérebro realizado em humanos (60 adultos saudáveis entre 60 e 85 anos) após uso de curcumina lipídica sólida (400 mg como Longvida®) assim como apresentou efeito benéfico na fadiga e após o tratamento crônico. Resultados semelhantes ocorreram em um estudo com 40 indivíduos (51 a 84 anos) suplementados com um forma biodisponível de curcumina (90 mg de curcumina 2 vezes ao dia por 18 meses). Foram realizados testes de memória e atenção e defendem a hipótese de que os benefícios dos sintomas estão associados a reduções no acúmulo de amiloide em regiões do cérebro que modulam o humor e a memória. Estas descobertas indicam como a curcumina age no cérebro através das suas características anti inflamatórias e em quais regiões do cérebro ela pode afetar positivamente e que os sintomas que ela influencia são quase todos associados ao comportamento depressivo⁵¹⁻⁵².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A curcumina pode exercer influência na inibição de recaptção de serotonina e dopamina, ação semelhante aos medicamentos antidepressivos, assim como inibir a apoptose neuronal, diminuindo a neuroinflamação e melhorando a função sináptica, demonstrando ação neuroprotetora e potencial aliada ao tratamento da depressão. O mecanismo de ação pode ocorrer, entre outras possíveis formas, através da redução dos níveis de citocinas, atuando como neuroprotetora através da estimulação do BDNF e inibição da COX-2 que é uma enzima envolvida em processos inflamatórios. As conclusões foram semelhantes em todos os estudos mencionados, os ratos que receberam tratamento com a curcumina apresentaram melhores desempenho nos testes. Em seres humanos, sugere-se que o uso associado com os medicamentos antidepressivos apresentaram melhores resultados cognitivos, de concentração e memória, além da diminuição da fadiga e melhora do humor. Sendo assim, os estudos apontam que o mecanismo de ação da curcumina seria através da ação anti-inflamatória e antioxidante. Apesar do seu potencial como aliada ao tratamento de depressão, menor custo e menos efeitos colaterais, são necessários mais estudos clínicos, com maior amostragem e com acompanhamento em longo prazo para estipular dosagens seguras, mantendo-se menor risco de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Teodoro WLG. Depressão: corpo, mente e alma [Internet]. 3 ed. [place unknown]; 2010 [cited 2022 Oct 11]. 236 p. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3882/388239962011.pdf>
2. Apóstolo J, Mendes A, Calvário Antunes M. T, Alves Rodrigues M, Figueiredo M. H, Ferreira G.L. Perturbações afectivo-emocionais em contexto de cuidados de saúde primários. Revista de Enfermagem Referência [Internet]. 2011. [cited 2022 Jun 11]. 67- 74 p. Available from de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=388239962011>
3. Holmes DS. Psicologia dos transtornos mentais [Internet]. 2nd rev. ed. [place unknown]: artmed; 2007 [cited 2022 Sep 4]. 503 p. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5620054/mod_resource/content/1/David_Holmes_Psicologia_dos_transtornos.pdf
4. Lopes NE, Librelotto R.L, Giacobbo S.S, Gomes I, Neto A.C. Rastreamento de sintomas depressivos em idosos na Estratégia Saúde da Família, Porto Alegre. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2014 Jun 09 [cited 2022 Sep 10]:1-10. DOI DOI:10.1590/S0034-8910.2014048004660. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2014.v48n3/368-377/pt>
5. Li J, Chen L, Li G, Chen X, Hu S, Zheng L, et al. Sub-Acute Treatment of Curcumin Derivative J147 Ameliorates Depression-Like Behavior Through 5-HT1A- Mediated cAMP Signaling. Frontiers in Neuroscience. [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 Sep 10]. Volume 14 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00701>. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00701/full>
6. Neres CS, Lopes DCS, Nunes LSS, Nascimento ZP. A relação dos nutrientes com a

depressão e ansiedade para os adolescentes [dissertation on the Internet]. Rondônia: Centro Universitário Aparício Carvalho; 2022. [cited 2022 Sept 21]. 12p.
Available from: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2452>.
DOI: <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.2452>

7. Brito VCA, Corassa RB, Stopa SR, Sardinha LMV, Dahl CM, Viana MC. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013: Prevalência de depressão autorreferida no Brasil. *Epidemiologia e serviços de saúde*. 2022. [cited 2021 Nov 25] 1-12. Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/YJthwW4VYj6N59BjdS94FJM/?lang=pt>.
8. Lopes CS, Hellwig N, e Silva G de A, Menezes PR. Iniquidades no acesso ao tratamento da depressão: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde – PNS. *Revista Internacional de Equidade em Saúde*. 17 de novembro de 2016;15(1).
9. Silva AR, Sgnaolin V, Nogueira EL, Loureiro F, Engroff P, Gomes I. Doenças crônicas não transmissíveis e fatores sociodemográficos associados a sintomas de depressão em idosos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria [Internet]*. 2017 Mar [cited 2020 Nov 16];66(1):45–51. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v66n1/0047-2085-jbpsiq-66-1-0045.pdf>
10. Rombaldi A, Cozzensa Da Silva M, Fernando I, Gazalle K, Azevedo M, Hallal P. Prevalência e fatores associados a sintomas depressivos em adultos do sul do Brasil: estudo transversal de base populacional Prevalence of depressive symptoms and associated factors among Southern Brazilian adults: cross-sectional population-based study [Internet]. [cited 2021 Oct 12]. Available from: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/bepid/v13n4/07.pdf
11. Pereira PK, Lovisi GM. Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. *Rev Psiq Clín [Internet]*. 2007 Nov 23 [cited 2022 Aug 16];144-53:1-10. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000400004>. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/6VJL8fmrVFD8yJ8JDgNBBpM/?format=pdf&lang=pt>
12. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cadernos de saúde pública [Internet]*. 2007 Mar 01 [cited 2022 Jul 7];565-574:1-10. Available from: <https://www.scielo.org/pdf/csp/v23n3/15.pdf>
13. Stopa SR, Malta DC, Oliveira MM de, Lopes C de S, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]*. 2015 Dec [cited 2021 Jan 20];18(suppl 2):170–80. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00170.pdf>
14. Nardi AE. Questões atuais sobre depressão. Questões atuais sobre depressão [undergraduate thesis]. *São Paulo*; 2006 [cited 2021 Oct] 10 p. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-681192>
15. Maximo G. Aspectos sociodemográficos da depressão e utilização de serviços de saúde no Brasil [monografia on the Internet]. Belo Horizonte: Faculdade de Ciências Econômicas; 2010 [cited 2022 Aug 1]. 208 p. Available from: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/AMSA-8BCKKK/1/geovane_maximo_versao_out_2010.pdf Doutorado em Demografia.
16. Lin Zhang, Junxia Luo, Minghua Zhang, Wei Yao, Xuelian Ma, Shu Yan Yu. Efeitos da curcumina no comportamento tipo depressivo crônico, imprevisível, leve, induzido por estresse e plasticidade estrutural na amígdala lateral de ratos. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. [Internet] 2014. [cited 2022 Jun 21], <https://doi.org/10.1017/S1461145713001661>
17. Phelps CH. Chapter 1 Neural plasticity in aging and Alzheimer's disease: some selected comments [Internet]. Coleman PD, Higgins GA, Phelps CH, editors. Vol. 86, ScienceDirect. Elsevier;

1990 [cited 2022 Jun 12]. p. 3–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63162-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63162-3)

18. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020. [cited 2021 Nov 25];10(10). Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00974>

19. Carlberg L, Scheibelreite J, Hassler MR., et al. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) — Regulação epigenética no transtorno afetivo unipolar e bipolar. *Jornal de transtornos afetivos* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2021 Nov 25]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.022>.

20. Fries GR. Marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro em crianças e adolescentes com transtorno de humor bipolar [monografia on the Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul; 2014 [cited 2021 Sep 8]. 1-79 s. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/98469/000922632.pdf?sequence=1&isAllowed=y> PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA.

21. Banasr M, Dwyer JM, Duman RS. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Current Opinion in Cell Biology*. . *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Oct 3]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2011.09.002>

22. Katz RJ. Effects of zometapine, A structurally novel antidepressant, in an animal model of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Oct 5]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(84\)80027-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(84)80027-1).

23. Bruder G. Dichotic Listening before and after Fluoxetine Treatment for Major Depression: Relations of Laterality to Therapeutic Pharmacology Biochemistry and Behavior. [Internet]. 1996 Dec [cited 2019 Oct 5] [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00180-L](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00180-L)

24. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. [Internet]. [cited 2022 Feb] 22;39(3):283–99. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>

25. Barankevicz GB. Poder antioxidante da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) nos parâmetros neuroquímicos em ratos induzidos a depressão [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11141/tde-12032015-152200/en.php>.

26. Aggarwal BB. Curcumin Suppresses the Paclitaxel-Induced Nuclear Factor- B Pathway in Breast Cancer Cells and Inhibits Lung Metastasis of Human Breast Cancer in Nude Mice. *Clinical Cancer Research*. [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15];11(20):7490–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1192>

27. Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, Novotny NA, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Sep 1];21(8):1123–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114224>

28. Lin Z, Shi L, Lu J, Li J, Hu H, Zuo C, et al. Effects of curcumin on glucose metabolism in the brains of rats subjected to chronic unpredictable stress: a 18 F-FDG micro-PET study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug] 1;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-202>

29. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2017 Jul 01 [cited 2021 Oct 9];27:101-111. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201816303197>.

30. Fan C, Song Q, Wang P, Li Y, Yang M, Yu SY. Neuroprotective Effects of Curcumin on IL-

1 β -Induced Neuronal Apoptosis and Depression-Like Behaviors Caused by Chronic Stress in Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. [Internet]. 2017 Jul 01 [cited 2021 Oct 9] 2019 Jan 7;12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00516>

31. Pan R, Qiu S, Lu D, Dong J. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chinese Medical Journal*. [Internet]. 2008 Jul 01 [cited 2022 Oct 8] 2019 Jan 12:9. Available from: <https://mednexus.org/doi/epdf/10.5555/cmj.0366-6999.121.09.p832.01..>
32. Zhang L, Luo J, Zhang M, Yao W, Ma X, Yu SY. Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. [Internet]. 2014. [cited 2021 Oct 10] Jan 9;17(05):793–806. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1461145713001661>
33. Choi G-Y, Kim H-B, Hwang E-S, Lee S, Kim M-J, Choi J-Y, et al. Curcumin Alters Neural Plasticity and Viability of Intact Hippocampal Circuits and Attenuates Behavioral Despair and COX-2 Expression in Chronically Stressed Rats. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 30] Jan 11 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6280925>
34. Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology*. [Internet]. 2008 [cited 2022 Sep 30]; 3;201(3):435–42. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-008-1300-y?wptouch_preview_theme=enabled
35. Saied NM, Georgy GS, Hussien RM, Hassan WA. Neuromodulatory effect of curcumin on catecholamine systems and inflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. [Internet]. 2020 [cited Nov 22];48(3):337–46. Available from: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13427>
36. Choi G-Y, Kim H-B, Hwang E-S, Lee S, Kim M-J, Choi J-Y, et al. Curcumin Alters Neural Plasticity and Viability of Intact Hippocampal Circuits and Attenuates Behavioral Despair and COX-2 Expression in Chronically Stressed Rats. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2017 [cited Nov 22] Jan 11;2017. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/6280925>
37. Liu D, Wang Z, Gao Z, Xie K, Zhang Q, Jiang H, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behavioural Brain Research* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Sep 8];271:116–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.068>
38. Lin Z. Effects of curcumin on glucose metabolism in the brains of rats subjected to chronic unpredictable stress: a 18 F-FDG micro-PET study. *BMC Complement Altern Med*. [Internet]. 2013 Aug 1;14:202 [cited 2020 Sep 8] Aug; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23914948z>
39. Wang R, Xu Y, Wu H-L, Li Y-B, Li Y-H, Guo J-B, et al. The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *European Journal of Pharmacology*. [Internet] 2008 [cited 2020 Sep 8] Jan;578(1):43–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.08.045>
40. Saied NM, Georgy GS, Hussien RM, Hassan WA. Neuromodulatory effect of curcumin on catecholamine systems and inflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020 [Internet] Nov 22;48(3):337–46. Available from: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13427>
41. Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2007 Mar 21 [cited 2021 May 2];110(2):356–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.042>
42. Xu Y, Ku B-S, Yao H-Y, Lin Y-H, Ma X, Zhang Y-H, et al. The effects of curcumin on

depressive-like behaviors in mice. *European Journal of Pharmacology*. [Internet] 2005 [cited 2021 Jul 2];518(1):40–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.06.002>

43. Yu ZF, Kong LD, Chen Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. [Internet] 2002 [cited 2021 Jul 2];83(1-2):161–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00211-8)

44. Tabrizi R, Vakili S, Akbari M, Mirhosseini N, Lankarani KB, Rahimi M, et al. The effects of curcumin-containing supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy research: PTR* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 2] 1;33(2):253–62. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.6226>

45. Panahi Y, Badeli R, Karami G-R, Sahebkar A. Investigation of the Efficacy of Adjunctive Therapy with Bioavailability-Boosted Curcuminoids in Major Depressive Disorder. *Phytotherapy Research*. [Internet] 2014 [cited 2021 Jul 2] Aug 4;29(1):17–21. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.5211>

46. Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 12];1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>

47. Yu J-J, Pei L-B, Zhang Y, Wen Z-Y, Yang J-L. Chronic Supplementation of Curcumin Enhances the Efficacy of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 Sep 6];35(4):406–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066335/>
DOI: 10.1097/JCP.0000000000000352

48. Small GW, Siddarth P, Li Z, Miller KJ, Ercoli L, Emerson ND, et al. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 1];26(3):266–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.10.010>

49. Poltorak M, Frye MA, Wright R, Hemperly JJ, George MS, Pazzaglia PJ, et al. Increased Neural Cell Adhesion Molecule in the CSF of Patients with Mood Disorder. *Journal of Neurochemistry*. [Internet] 2002 [cited 2020 Jun 23];66(4):1532–8. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66041532.x>

50. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* [Internet]. 2017 [cited Jun 2021];18(6):503–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.12.071>

51. Cox KH, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. Nutt DJ, Blier P, editors. *Journal of Psychopharmacology*. [Internet] 2014 [cited Oct 2021];29(5):642–51. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881114552744>

52. Small GW, Siddarth P, Li Z, Miller KJ, Ercoli L, Emerson ND, et al. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited Mar 1];26(3):266–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748117305110?via%3Dihub>

53. Neto NL, Freire R, Lacerda I. *Misturando sabores: receitas e harmonização de ervas e especiarias*. Editora Senac. [Internet]. São Paulo 2019 [cited 2023 Sept 21]. 158 p. Available from: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=FBmsDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT28&dq=53.%09Neto,+Nelusko+Linguano+to,+Renato+Freire,+and+Isabel+Lacerda.+Misturando+sabores:+receitas+e+harmoniz>

a%C3%A7%C3%A3o+de+ervas+e+especiarias.+Editora+Senac+S%C3%A3o+Paulo,
+2019.&ots=K0rUUu78M9&sig=r2rm4KFOO8IG9RQkIJ9gAjHgOtA#v=onepage&q&f= false

54. Gil. Gaia F., o lado oculto das plantas: Tubérculos, rizomas, raízes e bulbos. Pioneira Editorial LTDA. [Internet]. São Paulo 2013; Edições Tapioca [cited 2023 Sept 21]. 128 p. Available from: https://books.google.com.br/books?id=COreDgAAQBAJ&dq=54.%09Felippe,+Gil.+Gai+a,+o+lado+oculto+das+plantas:+Tub%C3%A9rculos,+rizomas,+ra%C3%ADzes+e+bulbos.+Pioneira+Editorial+LTDA-Edi%C3%A7%C3%B5es+Tapioca,+2013.&lr=&hl=pt-BR&source=gbs_navlinks_s

CONTATO

Janice Oliveira: futura.nutri.vegana@gmail.com