

Benefícios da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) no tratamento da depressão: uma revisão

Benefits of curcumin (Curcuma longa L.) in treating depression: a review

ISABELA NATASHA PINHEIRO TEIXEIRA¹ [LATTES] ALINE NARA LIMA SOUZA¹ [LATTES]

CORRESPONDÊNCIA PARA:

isabelapinheironutri@gmail.com

1. Universidade Estadual do Ceará

RESUMO

Atualmente o transtorno depressivo está sendo um dos maiores problemas de saúde pública mundial. Com isso, os pesquisadores estão buscando outras formas eficientes e eficazes de tratamento não medicamentoso, como o uso da fitoterapia. O objetivo foi revisar a literatura acerca dos benefícios do fitoterápico cúrcuma (*Curcuma longa* L.) no tratamento da depressão. A revisão da literatura se deu por uma consulta de artigos originais em bases de dados eletrônicas, na língua inglesa e portuguesa, com a combinação de descritores, publicados entre 2013 e 2017. Após o levantamento obteve-se um total de 18 artigos, os quais foram divididos em pesquisas com animais e em humanos. A maioria mostrou que, os possíveis benefícios da curcumina promoveu efeitos semelhantes aos de antidepressivos pelo aumento da atividade neurotrófica, neuroproteção, modulação da neuroinflamação, aumento da ação de neurotransmissores e atividade antioxidante. Grande parte dos estudos analisados mostrou que, a suplementação de curcumina pode ser uma alternativa eficaz e sem maiores efeitos colaterais, na reversão de quadros comportamentais depressivos e de ansiedade frente à farmacologia antidepressiva padronizada ou em combinação com esta. Todavia, o presente estudo salienta a necessidade de serem realizados mais ensaios clínicos com seres humanos.

Palavras-chave: Depressão. Curcumina. Compostos fitoquímicos. Cúrcuma.

ABSTRACT

Currently, depressive disorder is one of the biggest public health problems worldwide. Therefore, the researchers are looking for other efficient and effective forms of non-drug treatment, such as the use of phytotherapy. The objective was to review the literature about the benefits of herbal medicine turmeric (*Turmeric long L.*) in the treatment of depression. The literature review was carried out by consulting original articles in electronic databases, in English and Portuguese, with the combination of descriptors, published between 2013 and 2017. After the survey, a total of 18 articles were obtained, which were divided into research with animals and humans. Most articles showed that the possible benefits of curcumin promoted effects like those of antidepressants by increasing neurotrophic activity, neuroprotection, modulating neuroinflammation, increasing the action of neurotransmitters and antioxidant activity. Most of the studies analyzed showed that curcumin supplementation can be an effective alternative, without major side effects, in reversing depressive and anxious behaviors in the face of standardized antidepressant pharmacology or in combination with it. However, the present study highlights the need for more human clinical trials.

Keywords: Depression. Curcumin. Phytochemicals. Turmeric.

INTRODUÇÃO

A depressão, atualmente, encontra-se como um dos maiores problemas de saúde pública mundial, atingindo aproximadamente 350 milhões de pessoas. Estima-se que, até 2020, o transtorno depressivo será a segunda patologia mais incapacitante no mundo (MACHADO *et al.*, 2016; HAMID; RAMLI; YUSSOF, 2017).

A falta de apoio aos indivíduos com transtornos mentais impede com que eles busquem o tratamento adequado. Além disso, há, também, uma forte correlação da depressão com as doenças crônicas não transmissíveis (como diabetes e doenças cardíacas), assim como o aumento do uso de outras substâncias, como drogas, álcool e cigarro que estão associados com tal doença (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2017).

O transtorno depressivo é considerado multifatorial, com interação de fatores genéticos, bioquímicos, psicológicos e sociais, podendo ser ocasionado por estresse crônico, deficiência de neurotransmissores responsáveis pela estabilização do humor (serotonina, o mais importante), redução dos níveis de fator neurotrófico do cérebro, inflamação acentuada e alteração no ritmo cardíaco (SENRA, 2017; SEZINI, GIL, 2014; PEIXOTO, FAVARETTO; 2016).

Esse transtorno é, particularmente, caracterizado por alterações no humor, anormalidade afetiva, comprometimento do estado físico e psicológico do indivíduo, com os principais sintomas: tristeza profunda, baixa autoestima, perda de interesse em atividades prazerosas, isolamento social, ansiedade, alterações de apetite e de sono, pensamentos e atos suicidas, dentre outros. A intensidade da depressão varia entre leve, moderada e grave, e os sintomas têm duração mínima de duas semanas (HAMID; RAMLI; YUSSOF, 2017; HWANG; KIM; RANKIN, 2017; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). Os públicos mais atingidos são os idosos e os jovens, sendo as mulheres as mais afetadas pela doença (GUERRA *et al.*, 2008).

O tratamento da depressão pode ser feito por via medicamentosa e/ou psicoterapêutica,

dependendo da gravidade dos sintomas e da recorrência dos episódios da doença (SENRA, 2017; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2017). Os fármacos são a escolha mais utilizada, e a diferença entre eles está na forma como atuam nível cerebral, no custo e nos efeitos colaterais (HAMID; RAMLI; YUSSOF, 2017).

Já existem, por pacientes, relatos de que os antidepressivos causam vários efeitos adversos. Dessa forma, uma grande parcela dos indivíduos acaba não aderindo ou fazendo de forma incorreta o tratamento, gerando episódios mais recorrentes da doença, ou aqueles que o seguem adequadamente não obtêm respostas eficientes (GUERRA *et al.*, 2008; SEZINI; GIL, 2014; PEIXOTO; FAVARETTO, 2016).

Tendo em vista que uma boa alimentação se faz necessária para o tratamento da depressão, uma vez que há interferência direta dos hábitos alimentares no possível surgimento de sintomas depressivos (POORREZAEIAN *et al.*, 2017), pesquisas vêm sendo feitas na área de alimentação e suplementação com compostos bioativos extraídos de alimentos funcionais. A suplementação é uma nova alternativa complementar à alimentação com o intuito de auxiliar na prevenção e no tratamento do transtorno depressivo (HAMID; RAMLI; YUSSOF, 2017).

A nutrição não pode estar separada da saúde mental, uma vez que a compreensão do comportamento alimentar (hábitos, rotinas e padrões alimentares) está interligada ao quadro de bem-estar psíquico/mental do indivíduo (ARAÚJO, 2017).

Diante disso, os alimentos funcionais, além dos nutrientes já existentes, apresentam compostos bioativos que trazem benefícios à saúde, quando aliados à alimentação saudável e à prática de atividade física (KLEIN; FASSINA, 2015). Como exemplo desses compostos, têm-se os carotenoides, os ácidos graxos da série ômega, os probióticos, os prebióticos (fibras), os compostos sulfurados e os compostos fenólicos, com destaque para os curcuminoides (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

Um dos curcuminoides de maior destaque é a curcumina (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)

- 1,6-heptadieno-3,5-diona), que é um polifenol cuja pigmentação característica é amarela avermelhado. Ela é conhecida, também, como principal componente ativo proveniente do rizoma (raiz) seco da planta *Curcuma Longa L.*, pertencente à família Zingiberaceae (PIRES; FREITAS; RODRIGUES, 2013).

Originária da Índia e do sudeste Asiático, a curcumina é conhecida popularmente por vários termos, como açafrão-da-terra, açafrão, açafroa, cúrcuma, mangarataia, gengibre dourado e açafrão-da-índia, sendo muito utilizada na culinária e na medicina para prevenção e controle de doenças (COLLINO, 2014).

Mostra-se como um eficiente suplemento nutricional com propriedades funcionais, por meio dos seus principais compostos ativos, quando utilizado em consumo diário, em cápsulas associadas às refeições. Para melhor absorção, seu consumo é recomendado em conjunto com a pimenta, azeite ou gengibre (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

De acordo com Pires, Freitas, Rodrigues (2013) a *Curcuma longa L.* é conhecida por suas ações antioxidante, gastropotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, hipoglicemiante, além de agir no Sistema Nervoso Central (SNC), nos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Por ser lipossolúvel, tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e agir na neurotransmissão, na cognição e nos transtornos depressivos e de ansiedade, aumentando a disposição dos neurotransmissores serotonina e dopamina, os quais regulam o humor, reduzindo, assim, os sintomas depressivos.

Tendo em vista que a depressão é uma realidade a nível mundial, e que as pesquisas estão cada vez mais promissoras da eficiência e eficácia dos compostos bioativos de alguns alimentos e fitoterápicos, como a curcumina, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura acerca dos estudos em humanos e em animais dos benefícios encontrados, no consumo, pela suplementação de cúrcuma (*Curcuma longa L.*), para o tratamento da depressão.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão da literatura, sendo descritivo, qualitativo e de base documental (SILVEIRA; BATISTA; PEREIRA, 2014). Foi realizada uma busca de artigos científicos, acerca dos benefícios que a curcumina pode trazer para o tratamento da depressão, por meio da suplementação em animais e humanos, nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine/ National Institutes of Health (PUBMED/NCBI), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Science Direct, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, dando prioridade aos artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa nos últimos quatro anos (2013 a 2017).

No decorrer da pesquisa bibliográfica, a combinação de descritores indexados no Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Saúde (DeCS) foi utilizada tanto para a pesquisa na língua inglesa quanto para a portuguesa.

Para a pesquisa em inglês, foram utilizados os descritores “curcumin”, “depression”, “curcuma” em associação com os operadores booleanos “AND” e “IN”, gerando as dadas combinações “curcumin and depression”, “curcumin in depression”, “curcuma and depression”, “curcuma in depression”, nas bases de dados PUBMED/NCBI, LILACS, Science Direct, BIREME e BVS. Foi encontrado um total de 494 artigos. Como critério de afinamento de busca, foi utilizado o ano de publicação da produção científica, seguido da análise do título e do resumo.

Na base de dados PUBMED/NCBI, foram encontrados dezenove artigos pela utilização da combinação dos descritores “curcumin and depression”, sendo selecionados oito pelo título, e escolhidos três ao final pela leitura do resumo. Já com o uso dos descritores “curcuma in depression”, foram encontrados três artigos, selecionados dois pelo título e um pela leitura do resumo na base PUBMED/NCBI. Não foram encontrados artigos com os descritores escolhidos para pesquisa na base de dados LILACS. Pesquisando no SCIENCE DIRECT, com os

descritores “curcumin and depression” foram achados duzentos e sessenta artigos, sendo treze selecionados pelo título, porém apenas seis foram escolhidos pela leitura do resumo, e destes, três eram pesquisas realizadas em humanos. Já na base de dados BIREME, cento e seis artigos foram encontrados com a combinação dos descritores “curcumin and depression”, sendo trinta e dois selecionados pelo título, porém só ficaram oito após leitura do resumo, sendo quatro ensaios clínicos em humanos. Na base de dados BVS, foram encontrados cento e seis artigos, com a combinação dos descritores “curcumin and depression” dos quais vinte e quatro foram selecionados pelo título, sendo que dezenove já haviam sido escolhidos pelas outras bases de dados e o restante foi descartado pelo critério de exclusão. Após leitura criteriosa dos resumos e dos artigos completos, foram selecionados dezessete artigos em inglês.

Na pesquisa em português, nas bases de dados SCIELO e Google Acadêmico, foram encontrados cento e setenta e cinco artigos no Google Acadêmico e nenhum no SCIELO. Para o Google Acadêmico, foram consideradas somente as dez primeiras páginas. Após análise do título, do ano de publicação e do resumo, foi selecionado um artigo em português. Cabe ressaltar que toda a pesquisa foi realizada por duas autoras de forma independente, sendo as informações posteriormente cruzadas e os artigos selecionados em concordância.

Os critérios de inclusão se limitaram a artigos originais, escritos em inglês ou português e que estivessem disponíveis na íntegra na plataforma digital. Foram incluídos os estudos experimentais e clínicos, randomizados ou não, duplo-cego ou não, placebo controlado ou não, em humanos e animais, de ambos os sexos, adultos, que mostrassem os benefícios da *Curcuma longa L.* para o tratamento da depressão. Foram excluídos da pesquisa: artigos de revisão, modelos *in vitro*, monografias, dissertações, teses e artigos cujo resumo apenas estivesse disponível na plataforma digital.

Após o levantamento dos artigos pelo acervo digital, seguindo os critérios de inclusão pré-estabelecidos, obteve-se um total de dezoito estudos que foram lidos e divididos em modelo

experimental com animais e em humanos, os quais foram expostos em tabelas para avaliação crítica: desenho experimental, amostragem, dosagem utilizada do suplemento de curcumina, tempo de estudo, testes realizados, resultados alcançados e possíveis benefícios da *Curcuma longa L.* para o tratamento da depressão. Ambas as pesquisadoras deste trabalho desenvolveram essa etapa, em que os resultados obtidos foram posteriormente discutidos e analisados.

RESULTADOS

Os estudos de maior prevalência em modelos experimentais em ratos foram entre anos de 2013 e 2017, salientando-se que as publicações realizadas nos últimos cinco anos, em sua maioria, foram oriundas de alguns países orientais e dos Estados Unidos, sendo apenas um estudo realizado no Brasil. Observou-se que o desenho metodológico utilizado nas pesquisas foi o ensaio experimental.

Esses estudos realizados tinham como objetivo relacionar os possíveis benefícios da curcumina sobre os sintomas da depressão induzidos em modelo animal (ratos/camundongos). As amostras, em sua maioria, variaram de 16 a 64 animais, no entanto, dois estudos não especificaram a quantidade de animais utilizada. Em relação à dosagem adotada, variou de 5 a 160 mg/Kg. O tempo de estudo ocorreu em um intervalo de 7 a 45 dias. Quanto aos testes, os mais comumente utilizados foram teste de natação forçada, teste de preferência de sacarose, teste de campo aberto e teste de suspensão de cauda.

Majoritariamente, as pesquisas demonstraram que o uso de curcumina melhorou o comportamento depressivo induzido nos animais e que o seu uso crônico antes do estresse induzido impediu o desenvolvimento de comportamentos depressivos. Além disso, a curcumina corrigiu a ação nociceptiva (diz respeito ao termo médico usado para definir a percepção de estímulos agressivos) dos animais e reverteu as alterações bioquímicas e neuronais antes e após o estresse induzido. Como possíveis benefícios do uso crônico de curcumina, podem ser citados o efeito antidepressivo, a ação anti-inflamatória, neuroproteção e ação antioxidante.

Tabela 1: Dados relativos à amostra, dosagem utilizada de curcumina, tempo de estudo, testes realizados, resultados alcançados e possíveis benefícios (em modelo animal).

Autor/ano	Amostragem	Dosagem utilizada	Tempo de estudo	Testes realizados	Resultados alcançados	Possíveis benefícios
Hurley et al. (2013)	Modelo animal (32 Ratos WKY adultos)	50, 100 e 200mg/Kg	10 dia	Atividade locomotora em campo aberto; Teste de natação forçada.	Dose dependente de curcumina reduziu a imobilidade no teste de natação forçada. O efeito da maior dosagem uma semana depois dos testes. Efeito dose-dependente do BDNF no hipocampo.	Efeito semelhante à de um antidepressivo, porém natural, duradouro e sem efeitos adversos; possível aumento da atividade neurotrófica.
Rinwa; Kumar; Garg (2013)	Modelo animal (Ratos Wistar, sem quantidade de animais definida no estudo)	Curcumina (100, 200 e 400mg/Kg), Piperina (20mg/Kg) e Imipramina (10mg/Kg)	14 dias	Teste de natação forçada; Comportamento de campo aberto e Teste de preferência de sacarose e estimativa de outros parâmetros.	A curcumina restaurou todas as alterações comportamentais, bioquímicas, mitocondriais, moleculares e histopatológicas induzidas. A associação com a piperina potencializou a neuroproteção.	Neuroproteção pela modulação da neuroinflamação.
Jiang et al. (2013)	Modelo animal (40 Ratos Wistar machos)	10mg/Kg	21 dias	Teste de preferência de sacarose; Teste de campo aberto; Amostragem de tecidos; Teste de natação forçada; ELISA; RT-PCR; Análise de Western Blot	O tratamento crônico com a curcumina reverteu as anormalidades comportamentais induzidas; inibiu a expressão do gene da citocina e reduziu a ativação do NF-kB.	Efeitos antidepressivos pela sua ação anti-inflamatória
Zhao et al. (2013)	Modelo animal (Ratos ICR machos adultos 8 a 12 ratos/grupo)	5, 15 e 45mg/Kg	21 dias	Teste de natação forçada; Teste de suspensão da cauda; Teste de Hargreaves.	O tratamento crônico com curcumina corrigiu a ação nociceptiva e do comportamento depressivo.	A curcumina pode normalizar comportamentos depressivos, os quais podem ser independentes da ação analgésica mediada pelo sistema serotoninérgico e GABA-A.

Wang et al. (2014)	Modelo animal (40 Ratos Kun-Ming adultos machos).	50 mg / kg	7 dias	Teste de natação forçada; Teste de suspensão da cauda; Teste de preferência de sacarose.	A curcumina mostrou-se como eficaz agente terapêutico para o comportamento depressivo induzido por LPS, parcialmente devido ao seu poder anti-inflamatório	Efeito antidepressivo pelo poder anti-inflamatório.
Zhang et al. (2014)	Modelo animal (64 Ratos Wistar machos adultos).	40mg/Kg	42 dias	Teste de campo aberto; Teste de natação forçada; Teste de preferência de sacarose; Análise Western Blot; Microscopia eletrônica para análise estrutural; Ensaio de imunofluorescência.	A administração crônica de curcumina antes da exposição ao estresse impediu alterações neuronais e bioquímicas induzidas por CUMS e comportamentos depressivos.	A curcumina exibe neuroproteção e efeitos semelhantes aos antidepressivos no CUMS. Esta ação antidepressiva parece estar mediada por proteínas associadas à sinapse dentro da amígdala lateral.
Chang et al. (2016)	Modelo animal (Ratos Albinos machos, sem quantidade de animais definida no estudo)	10, 20 e 40mg/Kg	45 dias	Bulbectomy Olfatória; Teste de evasão passiva; Teste de campo aberto; Medida de monoaminas; Teste de natação forçada.	A curcumina reduziu as anormalidades comportamentais induzidas por bulbectomia.	Potente agente contra a depressão em modelos de ratos.
Savall et al. (2016)	Modelo animal (16 Camundongos Swiss machos)	10mg/Kg	11 dias	Teste de nado forçado; teste de suspensão da cauda; Teste para determinação dos níveis de espécies reativas e da catalase.	O tratamento com a nanocápsula de curcumina foi efetivo em reverter o aumento no tempo de imobilidade dos camundongos aos níveis do grupo controle, enquanto a curcumina livre não se mostrou tão eficiente.	Um dos mecanismos envolvidos é a ação antioxidante da curcumina.
Choi et al. (2017)	Modelo animal (16 Ratos Sprague-Dawley machos)	Concentração de 50mg/Kg e 100mg/Kg (1mL/100g)	18 dias	Teste de natação forçada; Teste de Western blot para BDNF e COX-2.	10µM de curcumina atenuou a depressão de longa duração e reduziu a morte celular. Recuperou a imobilidade do comportamento no teste de natação forçada. Resgatou a expressão do BDNF e inibiu a COX-2.	Pode melhorar a reatividade elétrica pós-sináptica e a viabilidade celular em circuitos neurais intactos com efeitos antidepressivos, possivelmente através da regulação positiva do BDNF e redução de fatores inflamatórios no cérebro.

Ceremuga et al. (2017)	Modelo animal (55 Ratos Sprague-Dawley machos)	20 mg /kg	14 dias	Teste de campo aberto; Teste de natação forçada. Labirinto elevado.	A curcumina não demonstrou efeitos ansiolíticos ou mudanças no desespero comportamental. A interação da curcumina com os benzodiazepínicos (midazolam e flumazenil) no receptor GABAA não foi observada.	Recomendam-se mais estudos que examinem os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da curcumina através de outras dosagens, de outras subunidades no receptor GABAA e de outras interações no sistema de neurotransmissão.
Yohn et al. (2017)	Modelo animal (36 Ratos Sprague-Dawley machos adultos)	4 e 8 µg (ventrículos cerebrais); 80 e 160mg/Kg	± 2 meses	Teste 1 e 2: capacidade da curcumina reverter os efeitos de Tetrabenazina Teste 3: Efeitos da administração do ventrículo lateral de curcumina em ratos tratados com tetrabenazina.	Os efeitos da tetrabenazina foram revertidos pela ingestão oral de curcumina e infusões de curcumina nos ventrículos cerebrais.	A curcumina atenuou os efeitos relacionados ao esforço da tetrabenazina, e pode ser útil no tratamento de sintomas motivacionais humanos.

LEGENDAS: Legendas: BDNF (Fator Neutrófico Derivado do Cérebro); ELISA (Teste imunoenzimático); RT-PCR (Reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase); NF-kB (Factor nuclear kappa B); GABAA (Receptor ácido gama-aminobutírico); LPS (Lipopolissacarídeo); CUMS (Estresse crônico variado imprevisível); COX-2 (Ciclo-oxigenase-2).

Os estudos de maior prevalência em seres humanos se concentraram nos anos de 2014 e 2015 (71,43%), cabendo ressaltar que as publicações realizadas nos últimos cinco anos foram oriundas de alguns países orientais e da Austrália. Observou-se que o desenho metodológico utilizado nas pesquisas foi o ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado.

Os estudos realizados tinham como objetivo relacionar os possíveis benefícios da curcumina sobre os sintomas comportamentais depressivos em indivíduos diagnosticados com depressão. As amostras variaram de 30 a 123 pessoas. Em relação à dosagem adotada, esta prevaleceu em 1.000 mg/dia. O tempo de estudo se deu em um intervalo de 6 a 12 semanas. Os testes utilizados foram: Inventário de Sintomatologia Depressiva (IDS-SR30), Escala de Classificação da Depressão de Hamilton, versão de 17 itens (HAM-D17),

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), Inventário de Ansiedade do Estado-Traço de Spielberger (STAI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e exames laboratoriais.

Resumidamente, as pesquisas mostraram que o uso conjunto de curcumina com um fármaco referência potencializou os efeitos antidepressivos, interferiu nas concentrações de alguns hormônios, melhorou sintomas depressivos, reduziu as citocinas inflamatórias e aumentou a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro. São tidos como possíveis benefícios da suplementação de curcumina em indivíduos portadores de transtorno depressivo a redução dos sintomas depressivos e ansiolíticos.

Tabela 2: Dados relativos à amostra, dosagem utilizada de curcumina, tempo de estudo, testes realizados, resultados alcançados e possíveis benefícios (em humanos).

Autor/ ano	Amostragem	Dosagem utilizada	Tempo de estudo	Testes realizados	Resultados alcançados	Possíveis benefícios
Sanmukhani et al. (2013)	Humanos (60 indivíduos com idade maior que 18 anos)	1000mg/dia (88% de curcuminoides)	6 semanas	Tratamento psiquiátrico completo e exame físico, avaliação HAM-D17, sinais vitais, testes laboratoriais e ECG.	A escala HAM-D17 no grupo combinado (curcumina + fluoxetina) foi maior em relação aos grupos, porém não houve resultados estatisticamente significativos.	Este estudo fornece a primeira evidência clínica de que a curcumina pode ser usada como uma modalidade efetiva e segura para o tratamento em pacientes com MDD.
Panahi et al. (2014)	Humanos (111 indivíduos de ambos os sexos entre 18 a 65 anos)	1000mg de curcumina +10mg de piperina/dia	6 semanas	HADS e BDI-II.	Não houve diferença significativa nos escores BDI-II nos dois grupos. Porém o grupo da curcumina apresentou maior HADS em comparação ao grupo controle.	A combinação curcuminoides-piperina se mostrou eficaz para a terapia de pacientes com depressão maior, associados às suas propriedades anti-inflamatórias.
Lopresti et al. (2014a)	Humanos (50 indivíduos divididos em homens e mulheres entre 18 a 65 anos)	2 Cápsulas de 500mg/dia (88% de curcuminóides)	8 semanas	Questionário sobre depressão (IDS-SR30); Exames laboratoriais (sangue, urina e saliva).	A suplementação de curcumina reduziu as concentrações de aldosterona e cortisol. Elevou a concentração plasmática de endotelina e leptina levando a redução dos sintomas depressivos.	A suplementação de curcumina pode estar associada aos biomarcadores que influenciam os mecanismos de ação antidepressiva.
Lopresti et al. (2014b)	Humanos (56 indivíduos divididos em homens e mulheres entre 18 a 65 anos)	2 Cápsulas de 500mg/dia (88% de curcuminóides)	8 semanas	IDS-SR30; STAI.	De 4 a 8 semanas, a curcumina foi significativamente mais eficaz do que o placebo, melhorando vários sintomas relacionados ao humor.	A suplementação de curcumina apresentou efeitos antidepressivos.
Esmaily et al. (2015)	Humanos (30 indivíduos obesos de ambos os sexos e adultos)	1g/dia de curcumina	10 semanas	BAI e BDI.	O resultado médio da BAI foi significativamente reduzido após a terapia com curcumina (P = 0,03). No entanto, a suplementação de curcumina não exerceu nenhum impacto significativo sobre o BDI (P = 0,700).	A curcumina tem um potencial efeito antiansiedade em indivíduos com obesidade. Porém, em decorrência das limitações do estudo, não se pode afirmar que há possíveis efeitos antidepressivos da curcumina para indivíduos obesos.

Yu et al. (2015)	Humanos (108 indivíduos do sexo masculino, de 31 a 59 anos de idade)	1g/dia de curcumina	6 semanas	HDRS-17 e MADRS; Medição de citosinas plasmáticas IL-1 β e Níveis de TNF- α ; Medição de níveis plasmáticos de BDNF; Medição dos níveis de cortisol salivar.	A suplementação crônica com curcumina reduziu os sintomas depressivos observados nas escalas HDRS-17 e MADRS; diminuiu as citosinas inflamatórias, aumentou o BDNF e diminuiu as concentrações de cortisol salivar em comparação ao placebo.	Potencial indicativo de benefícios da curcumina no tratamento do transtorno depressivo maior.
Lopresti; Drummond (2017)	Humanos (123 indivíduos divididos em homens e mulheres entre 18 a 65 anos)	15, 250 e 500mg/dia (1 cápsula duas vezes ao dia)	12 semanas	IDS-SR30; STAI.	Os tratamentos com suplementação do extrato isolado ou combinado de curcumina foram associados com melhorias nos sintomas depressivos em comparação ao placebo e melhorou o estado STAI.	A suplementação de curcumina foi eficaz na redução dos sintomas depressivos e ansiolíticos em pessoas com transtorno depressivo maior.

Legenda: ECG (Eletrocardiograma); HAM-17 (Escala de Classificação da Depressão de Hamilton, versão 17 itens); MDD (Transtorno Depressivo Maior); HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão); BDI-II (Inventário de Depressão de Beck-Segunda edição); IDS-SR30 (Inventário de Sintomatologia Depressiva); STAI (Inventário de Ansiedade do Estado-Traço de Spielberger); BAI (Inventário de Ansiedade de Beck); BDI (Inventário de Depressão de Beck); HDRS-17 (Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens); MADRS (Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg); BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro); IL-1 β (Interleucina 1 β); TNF- α (Fator de Necrose Tumoral α).

DISCUSSÃO

Após a análise da literatura, em modelos animais, foi observado que as dosagens de curcumina utilizadas foram de 5 a 160 mg/Kg. Nesse intervalo, houve variação dos resultados em decorrência da metodologia utilizada, como mostrado por Jiang *et al.* (2013) e Savall *et al.* (2016), que, adotando uma dosagem de apenas 10 mg/Kg de curcumina com um tempo de tratamento de 21 dias e 11 dias, respectivamente, conseguiu-se obter um resultado satisfatório no que se refere aos benefícios antidepressivos. Já Ceremuga *et al.* (2017), em sua pesquisa, usando uma dosagem de 20 mg/Kg de curcumina, durante 14 dias, não obteve o mesmo resultado positivo.

Na pesquisa realizada por Hurley *et al.* (2013), foram ministradas dosagens de 50, 100 e 200mg/

Kg de curcumina durante 10 dias, obtendo como resultado um efeito benéfico mais prolongado na dosagem de 200mg/Kg. Em contrapartida, a dose de 50mg/Kg não resultou em efeito significativo.

Com base na pesquisa de Rinwa; Kumar; Garg (2013), realizada com dosagens de 100, 200 e 400mg/Kg de curcumina, durante 14 dias, obteve-se como resultado que aqueles animais tratados com 200 e 400mg/Kg responderam ao teste de mobilidade satisfatoriamente em comparação ao grupo controle, contrariamente à dosagem de 100mg/Kg que não produziu efeito significativo no mesmo teste em relação ao grupo placebo. Também foi observado que a coadministração de curcumina e piperina - Composto bioativo presente na pimenta preta (20mg/Kg) potencializou os efeitos em comparação aos grupos que fizeram

o uso da curcumina isoladamente. A eficácia da combinação (curcumina + piperina) foi similar ao medicamento antidepressivo imipramina - Fármaco antidepressivo (10mg/Kg).

Zhao *et al.* (2013), em seu estudo com dosagens de 5, 15 e 45mg/Kg de curcumina, durante 21 dias de tratamento, observaram que todas as dosagens utilizadas reduziram a ação da enzima monoamina oxidase (MAO-A), porém a dose de 45mg/Kg alcançou uma reversão máxima da atividade enzimática.

No modelo experimental de Chang *et al.* (2016), com um tempo de 45 dias de intervenção, as dosagens de curcumina administradas nos ratos foram de 10, 20 e 40mg/Kg, observando que tais dosagens reduziram as anormalidades comportamentais induzidas por bulbectomia olfativa.

Já no experimento de Choi *et al.* (2017), utilizando 50mg e 100mg/Kg de curcumina, com intervenção de 18 dias, para o tratamento de depressão induzida em ratos, foi observado que, no teste de imobilidade, a dosagem de 100mg/Kg de curcumina mostrou-se mais expressiva do que o resultado encontrado na dose de 50mg/Kg na melhora da mobilidade do animal, e o resultado foi significativamente maior, em comparação ao grupo controle. Pôde-se constatar, também, que a curcumina melhorou os níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em ambas as doses em relação ao grupo placebo, porém com maior resultado para a dose de 100mg/Kg. Para a análise dos níveis de ciclooxigenase 2 (COX-2), após tratamento com curcumina, houve uma redução da expressão da enzima inflamatória em ambas as dosagens, porém, novamente a maior dose (100mg/Kg) foi mais efetiva, em comparação ao grupo controle.

A tetrabenazina (FÁRMACO UTILIZADO NO TRATAMENTO DA DOENÇA COREIA DE HUNTINGTON), o qual é um fármaco que reduz os níveis de neurotransmissores (dopamina, serotonina e noradrenalina), podendo vir a causar depressão, foi administrada em ratos em associação com a curcumina, por aproximadamente 2 meses, com dosagens de 80 e 160mg/Kg de curcumina. Após análises laboratoriais, pôde ser constatado que os efeitos do fármaco foram

revertidos pela ingestão oral de curcumina, mostrando sua possível ação antidepressiva (YOHN *et al.*, 2017).

Na pesquisa de Wang *et al.* (2014), com uma dosagem de 50mg/Kg de curcumina, foram analisados os efeitos da suplementação da curcumina sobre o comportamento depressivo, induzido por lipopolissacarídeos (LPS), em ratos. O pré-tratamento com curcumina durante 7 dias aumentou a mobilidade dos ratos no teste de natação forçada e no teste de suspensão de cauda, o que reduziu o consumo de sacarose por afetar a atividade locomotora espontânea, além de melhorar a ativação microglial, os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF- α), os níveis de óxido nítrico sintetase e da ciclooxigenase 2 (COX-2) e os da ativação de NF-kB no hipocampo e no córtex pré-frontal.

Zhang *et al.* (2014) perceberam em seu estudo, com administração crônica de 40mg/Kg de curcumina, durante 42 dias, em modelo experimental em ratos induzidos ao estresse para apresentarem sintomas depressivos, que a curcumina melhorou as atividades de locomoção, reduzindo a imobilidade, e aumentou o consumo de sacarose, produzindo efeito semelhante a um antidepressivo. O uso crônico da curcumina também induziu o aumento dos parâmetros associados à sinapse e ao Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), indicando um possível mecanismo antidepressivo da curcumina. A expressão de proteínas associadas à sinapse (BDNF, PSD-95 E SINAPTOFISINA) responderam positivamente à administração de curcumina impedindo alterações neuronais e bioquímicas, sugerindo uma possível proteção neuronal.

Segundo observado nas pesquisas de Hurley *et al.* (2013); Rinwa; Kumar; Garg (2013); Jiang *et al.* (2013); Zhao *et al.* (2013); Wang *et al.* (2014); Zhang *et al.* (2014); Chang *et al.* (2016); Savall *et al.* (2016) e Choi *et al.* (2017), a curcumina recuperou os parâmetros comportamentais (imobilidade) induzidos em ratos, levando-se em consideração os testes de natação forçada, teste de suspensão da cauda e teste de campo aberto. Zhao *et al.* (2013), também analisaram a ação nociceptiva da curcumina, que está interligada

ao sistema límbico responsável pelas emoções. Em contrapartida, no experimento de Ceremuga *et al.* (2017), a curcumina não se mostrou eficaz para a mudança do comportamento depressivo induzido, em testes de campo aberto, de natação forçada e de labirinto elevado.

Nos estudos de Hurley *et al.* (2013); Zhang *et al.* (2014) e Choi *et al.* (2017), foi percebido um resgate da expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, com o uso da curcumina, impedindo, dessa forma, alterações neuronais. Na pesquisa realizada por Chang *et al.* (2016) foi observado que a curcumina alterou os níveis de de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (metabólito do neurotransmissor dopamina), noradrenalina, serotonina e o ácido 5-hidroxiindolacético (metabólito da serotonina) no hipocampo e normalizou os níveis de dopamina, noradrenalina e ácido 5-hidroxiindolacético no córtex frontal. E, na pesquisa de Ceremuga *et al.* (2017), a interação da curcumina com os benzodiazepínicos (CLASSE DE FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS) - midazolam e flumazenil - no receptor GABA-A não foi observada.

Há uma correlação da melhora dos parâmetros bioquímicos, mitocondriais, moleculares e histopatológicos, em modelos animais induzidos a comportamentos depressivos, após o uso de curcumina, sendo a associação com piperina um potencializador da neuroproteção (RINWA; KUMAR; GARG, 2013).

Na pesquisa de Jiang *et al.* (2013), foi encontrado que a curcumina inibiu a expressão do gene da citocina e reduziu a ativação do NF- κ B. Wang *et al.* (2014) atribuíram a melhora dos comportamentos depressivos nos ratos ao poder antiinflamatório da curcumina e, para Choi *et al.* (2017), houve redução da morte celular e inibição da cicloxigenase 2 (COX-2). Todos os três estudos mostraram o possível potencial anti-inflamatório da curcumina.

Em suma, os estudos indicaram que os possíveis benefícios da curcumina promoveram efeitos semelhantes ao de antidepressivos, pelo aumento da atividade neurotrófica, com a maior dosagem de 200 mg sendo mais efetiva (HURLEY *et al.*, 2013); a neuroproteção pela modulação da

neuroinflamação, nas dosagens; a neuroproteção com efeitos semelhantes aos antidepressivos, cuja dosagem de 40 mg já forneceu tais resultados (ZHANG *et al.*, 2014); a ação anti-inflamatória, nas dosagens de 10 mg (JIANG *et al.*, 2013) e 50 mg (WANG *et al.*, 2014). Foram alcançados os efeitos esperados pela ação analgésica mediada pelo sistema serotoninérgico e GABA-A.

A dosagem de 45 mg conseguiu corrigir os efeitos depressivos comportamentais (ZHAO *et al.*, 2013) pelo aumento da ação de neurotransmissores, com a dosagem de 40 mg, sendo a mais efetiva (CHANG *et al.*, 2016); pela atividade antioxidante, com uma dosagem de 10 mg veiculada em nanocápsulas foi mais efetiva do que quando administrada livremente (SAVALL *et al.*, 2016); pela melhoria da atividade elétrica pós-sináptica, por meio da regulação do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), e pela redução da neuroinflamação. Logo, ambas as dosagens administradas de 50 e 100 mg foram efetivas, porém com resultados mais relevantes na dosagem maior (CHOI *et al.*, 2017). Por fim, a curcumina atenuou os efeitos do fármaco tetrabenazina podendo ser útil no tratamento da depressão. As duas dosagens utilizadas, de 80 e 160 mg, conseguiram atenuar os sintomas depressivos comportamentais, assim como as quantidades de 4 e 8 μ g injetadas diretamente no cérebro dos animais, as quais conseguiram atenuar os efeitos do fármaco sobre o comportamento (YOHN *et al.*, 2017).

Já para Ceremuga *et al.* (2017), não foram constatados efeitos benéficos da curcumina, numa dosagem de 20 mg, na modulação da depressão, necessitando, assim, de mais estudos que examinem os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da curcumina por meio de outras dosagens, de outras subunidades no receptor GABA-A e de outras interações no sistema de neurotransmissão.

Com base na literatura de estudos realizados em humanos, Sanmukhani *et al.* (2013), em sua pesquisa, tinham como objetivo relacionar a efetividade e a segurança do uso de curcumina (1000 mg) com fluoxetina (20 mg) em indivíduos portadores de transtorno depressivo

maior (MDD), isoladamente ou em associação, durante seis semanas de tratamento. A Escala de Classificação da Depressão de Hamilton, versão de 17 itens (HAM-D17) foi adotada para medir a proporção de respondedores, sendo obtidos os percentuais de 77,8%, 64,7% e 62,5% para os grupos combinado (fluoxetina e curcumina), fluoxetina e curcumina, respectivamente, por sua vez, os dados obtidos não foram estatisticamente significativos ($p=0,58$). No final do estudo, a variação média no índice HAM-D17 mostrou-se comparável em todos os grupos ($P=0,77$). De forma geral, os pacientes toleraram bem as medicações, no entanto, nove deles distribuídos entre os três grupos apresentaram alguns efeitos adversos, dentre eles a gastrite. Convém ressaltar que a administração de fluoxetina e curcumina isoladamente apresentou uma tolerabilidade maior do que a associação de ambos, entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,30$). Tal pesquisa proporcionou a primeira evidência clínica de que a curcumina poderia ser utilizada de forma eficaz na terapêutica de pacientes com MDD.

No estudo realizado por Panahi *et al.* (2014), em um intervalo de tempo de seis semanas, os pacientes foram submetidos à terapia antidepressiva padronizada mais combinação de curcuminóides-piperina (1000-10 mg/dia) ou terapia antidepressiva padrão isoladamente. Houve quatorze desistências no grupo suplementado com curcumina, sendo nove por perda de acompanhamento, três por complicações gastrointestinais e duas devido taquicardia, rubor e distúrbios gastrointestinais. Os resultados obtidos demonstraram um efeito positivo do uso de curcuminóides no alívio dos sintomas da depressão e ansiedade, refletindo-se na diminuição significativa dos escores Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), com $p < 0,001$, e Inventário de Depressão Beck II (BDI-II), com $p < 0,001$. Em termos gerais, a pesquisa apontou que a administração conjunta de curcuminóides com piperina poderia ser utilizada como uma suplementação efetiva e segura, similar aos fármacos antidepressivos-padrão, em indivíduos acometidos por MDD.

Lopresti *et al.* (2014a), em sua pesquisa, suplementaram curcumina (500 mg, duas vezes ao dia) no decorrer de oito semanas em pacientes com MDD. Os autores realizaram uma análise dos biomarcadores urinários, salivares e sanguíneos, a fim de identificar os possíveis mecanismos antidepressivos de ação da curcumina. Além disso, foi usada a versão autoavaliada do Inventário de Sintomatologia Depressiva (IDS-SR30) como forma de diagnóstico da depressão primária. Como resultado do estudo, associou-se a suplementação de curcumina ao aumento do tromboxano urinário B2 ($p < 0,05$) e da substância P ($p < 0,001$). Em contrapartida, as pessoas tratadas com placebo apresentaram diminuição nos níveis de aldosterona ($p < 0,05$) e cortisol ($p < 0,05$). Em suma, o estudo mostrou que a suplementação de curcumina acabou por influenciar diversos biomarcadores, os quais podem estar correlacionados aos mecanismos de ação antidepressivos. Não foram relatados possíveis efeitos colaterais da suplementação.

Lopresti *et al.* (2014b), em seu outro estudo, trataram os indivíduos portadores de MDD com curcumina (500 mg, duas vezes ao dia) ou placebo por um período de oito semanas. O IDS-SR30 foi usado como medida primária e secundária de diagnóstico, e o Inventário de ansiedade do estado-traço de Spielberger (STAI) apenas como medida secundária. Os resultados da pesquisa mostraram que, nas quatro primeiras semanas, ambos os grupos tratados com curcumina e placebo apresentaram redução dos sintomas depressivos e de ansiedade. Entretanto, no intervalo de 4 a 8 semanas de tratamento, a curcumina foi significativamente mais efetiva na diminuição dos mesmos sintomas autorrelatados, apresentando uma interação significativa quanto às variáveis grupo x tempo para as medidas primária ($p=0,045$) e secundária ($p=0,014$) de IDS-SR30; por sua vez, houve uma predisposição não significativa para STAI ($p= 0,097$). Em relação aos efeitos adversos, pôde ser relatado o abandono da pesquisa por um dos participantes suplementados, devido ao aumento de queixas digestivas.

Na pesquisa realizada por Esmaily *et al.* (2015), pacientes obesos receberam curcumina (1 g/dia) ou placebo por um mês. Por meio das escalas do Inventário de Ansiedade de Beck e (BAI) e do Inventário de Depressão de Beck (BDI), avaliou-se a gravidade da ansiedade e depressão. Os resultados do estudo mostraram que a suplementação de curcumina não exerceu efeito significativo no índice de depressão ($p = 0,7$), porém apresentou potencial efeito anti-ansiedade ($P = 0,03$) em obesos. Não foram relatados possíveis efeitos colaterais da suplementação.

No estudo desenvolvido por Yu *et al.* (2015), foram administrados aos indivíduos duas cápsulas de curcumina (1000 mg/dia) ou placebo (pó de soja) num intervalo de tempo de seis semanas. A administração de curcumina resultou numa resposta antidepressiva nos pacientes acometidos pela depressão em relação ao placebo, como foi observado pela redução da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, de 17 itens (HDRS-17) e Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), com $P < 0,05$. Houve também uma diminuição significativa das citocinas inflamatórias interleucina 1β (IL- 1β) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), em comparação com o grupo placebo, apresentando um de $P < 0,001$, bem como aumento significativo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) quando comparado ao placebo, com $P < 0,001$ e queda nas concentrações de cortisol salivar relacionado ao placebo, com $P < 0,001$. Os resultados da pesquisa apontam os potenciais benefícios da suplementação de curcumina na reversão do quadro depressivo e na melhoria do tratamento no MDD. Os indivíduos suplementados com curcumina não se referiram a efeitos colaterais significativos, apenas náusea leve no decorrer do tratamento.

Lopresti e Drummond (2017), em sua pesquisa, distribuíram os pacientes com MDD em quatro grupos de tratamento, sendo eles placebo, extrato de curcumina com baixa dose (250 mg), extrato de curcumina com doses elevadas (500 mg), extrato de curcumina de baixa dose combinado com açafrão (15 mg), a qual teve um tempo de duração de doze semanas. Os resultados foram

avaliados conforme as escalas IDS-SR30 e STAI e mostraram que a administração de diferentes doses de curcumina e associação de curcumina/açafrão melhorou significativamente os sintomas depressivos e ansiolíticos em indivíduos com MDD, quando comparados ao grupo placebo. Considerando a análise estatística do estudo, pôde-se perceber que, entre as variáveis tempo x grupo para IDS, houve uma correlação significativa entre os grupos suplementados e o placebo ($p = 0,031$), já entre os grupos em tratamento não se constatou significância quando comparados entre si – alta dosagem x baixa dosagem ($p = 0,675$); baixa dosagem x baixa dosagem/açafrão ($p = 0,766$). Em relação à escala STAI, foi constatado que, numa comparação direta entre os grupos suplementados e o placebo, houve interação significativa considerando as variáveis tempo x grupo para o estado STAI ($p < 0,001$) e STAI-traço ($p = 0,001$). Todavia, ao compararem-se os grupos ativos entre si – grupo de alta dosagem x baixa dosagem; baixa dosagem x baixa dosagem/açafrão – não foram reveladas interações significativas para quaisquer escores STAI. Cabe salientar que nenhum participante desistiu de dar seguimento à pesquisa por conta de efeitos colaterais.

Em termos gerais, as pesquisas evidenciaram que a curcumina pode ser utilizada no tratamento de pacientes com depressão, cuja dosagem comumente utilizada foi de 1.000 mg/dia. O estudo de Sanmukhani *et al.* (2013) forneceu a primeira evidência clínica do uso da curcumina no tratamento da depressão. Já para Panahi *et al.* (2014), a combinação da curcumina/piperina se mostrou eficaz pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Outro possível benefício da curcumina na depressão pode estar associado à sua influência nos biomarcadores que influenciam os mecanismos de ação antidepressivos (LOPRESTI *et al.*, 2014A). Nos estudos realizados por Lopresti *et al.* (2014b) e Yu *et al.* (2015), a suplementação de curcumina apresentou efeitos antidepressivos. Porém, outro estudo mostrou que, em indivíduos obesos, a curcumina apresentou um efeito anti-ansiedade, mas não se puderam confirmar possíveis efeitos antidepressivos (ESMAILY *et*

al., 2015). A pesquisa de Lopresti e Drummond (2017) demonstrou que a suplementação de curcumina traz como possíveis benefícios a redução dos sintomas depressivos e ansiolíticos em indivíduos depressivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos analisados, tanto em modelos experimentais, quanto em ensaios clínicos com seres humanos, mostrou que a suplementação de curcumina pode ser uma alternativa eficaz e sem maiores efeitos colaterais na reversão de quadros comportamentais depressivos e de ansiedade, frente à farmacologia antidepressiva padronizada ou em combinação com esta.

Todavia, o presente estudo salienta a necessidade de serem realizados mais ensaios clínicos com seres humanos a partir de amostras mais expressivas, com dosagens diferenciadas e tempo de estudo mais prolongado, no intuito de analisar o uso crônico da curcumina, a fim de dar um respaldo maior aos resultados alcançados.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. H. I. de. **Influências de quadros de ansiedade e depressão no consumo alimentar em adultos jovens saudáveis**. 2017. 105f. Trabalho de conclusão de curso (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Como tratamentos a depressão com psicoterapia**. Rio de Janeiro: ABP; 2018 [acesso em 08 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://www.abp.org.br/portal/abp-tv-como-tratamos-a-depressao-com-psicoterapia-com-dr-luis-carlos-mabilde-dr-marcos-alexandre-gebara-e-dr-irismar-reis/>
- CEREMUGA, T. E.; HELMRICK, K.; KUF AHL, Z.; KELLEY, J.; KELLER, B.; PHILIPPE, F.; GOL DER, J.; PADRÓN, G. Investigation of the anxiolytic and antidepressant effects of curcumin, a compound from turmeric (*curcuma longa*), in the adult male sprague-dawley rat. **Holistic Nursing Practice**, v. 31, n. 3, p. 193–203, Maio/Junho, 2017.
- CHANG, X. R.; WANG, L.; LI, J.; WU, D. S. Analysis of antidepressant potential of curcumin against depression induced male albino wistar rats. **Brain Research**, v. 1642, p. 219–225, 2016.
- CHOI, G. Y.; KIM, H. B.; HWANG, E. S.; LEE, S.; KIM, M. J.; CHOI, J. Y.; LEE, S. O.; KIM, S. S.; PARK, J. H. Curcumin alters neural plasticity and viability of intact hippocampal circuits and attenuates behavioral despair and cox-2 expression in chronically stressed rats. **Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation**, p. 1-9, 2017.
- COLLINO, L. **Curcumina**: de especiaria à nutracêutico. 2014. 88f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, São Paulo, 2014.
- ESMAILY, H.; SAHEBKAR, A.; IRANSHAHI, M.; GANJALI, S.; MOHAMMADI, A.; FERNS, G.; GHAYOUR-MOBARHAN, M. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: a randomized controlled trial. **Chinese Journal Integrative Medicine**, v. 21, n. 5, p. 332-338, Maio, 2015.
- GUERRA, A. P.; SANTIAGO, J.D.; SCUDELER, N.B.; NAVARRO, F. Efeitos do consumo ou suplementação de Ômega-3 e do exercício físico na prevenção e tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo, v. 2, n. 9, p. 145-153, Maio/Junho, 2008.
- HAMID, H. A.; RAMLI, A. N. M.; YUSOFF, M. M. Indole alkaloids from plants as potential leads for antidepressant drugs: a mini review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 96, p. 1-7, February, 2017.
- HURLEY, L. L.; AKINFIRESOYE, L.; NWULIA, E.; KAMIYA, A.; KULKARNI, A.; TIZABI, Y. Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF. **Behavioural Brain Research**, v. 239, p. 1–9, Fevereiro, 2013.
- HWANG, W. J.; KIM, J. A.; RANKIN, S. H. Depressive symptom and related factors: a cross-sectional study of korean female workers working at traditional markets. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 1465, p. 1-11, November, 2017.
- JIANG, H.; WANG, Z.; WANG, Y.; XIE, K.; ZHANG, Q.; LUAN, Q.; CHEN, W.; LIU, D. Antidepressant-like effects of curcumin in chronic mild stress of rats: involvement of its anti-inflammatory action. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 47, p. 33–39, 2013.

- KLEIN, C. S.; FASSINA, P. Relação entre o consumo de alimentos funcionais e alterações fisiológicas em praticantes de atividade física. **Caderno Pedagógico**, v. 12, n. 1, p. 22-35, 2015.
- LOPRESTI, A. L.; MAES, M.; MEDDENS, M. J. M.; MAKER, G. L.; ARNOLDUSSEN, E.; DRUMMOND, P. Curcumin and major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. **European Neuropsychopharmacology**, p. 1-34, 2014a.
- LOPRESTI, A. L.; MAES, M.; MAKER, G. L.; HOOD, S. D.; DRUMMOND, P. D. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. **Journal of Affective Disorders**, v. 167, p. 368-375, 2014b.
- LOPRESTI, A. L.; DRUMMOND, P. D. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Affective Disorders**, v. 207, p. 188-196, 2017.
- MACHADO, C.; PERIN, J.; TOMAZONI, E. I.; TEIXEIRA, A. T.; BENVENEGUÍ, D. M. Avaliação da influência do zinco na depressão. **Anais da VI Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica – Universidade Federal da Fronteira Sul**, 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde**: OMS lança a campanha vamos conversar. Rio de Janeiro: OMS; 2018 [acesso em 08 de janeiro de 2018]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839
- PANAHI, Y.; ROGHAYEH BADELI, R.; KARAMI, G. R.; SAHEBKAR, A. Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability-boosted curcuminoids in major depressive disorder. **Phytotherapy Research**, p. 1-5, 2014.
- PEIXOTO, N. C.; FAVARETTO, A. C. Alterações alimentares e ponderais dos usuários com depressão de um CAPS do nordeste gaúcho. **Revista Contexto & Saúde**, v. 16, n. 31, p. 43-55, Outubro, 2016.
- PERES, A.S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. de. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, v. 1, n. 15, p. 218-229, Julho/Dezembro, 2015.
- PIRES, L. F.; FREITAS, R. M. de.; RODRIGUES, A. C. T. Efeito antidepressivo e atividade serotoninérgica da curcumina em modelos de animais de depressão. **Revista de Farmacologia do Chile**, v. 6, n. 1, p. 37-44, 2013.
- POORREZAEIAN, M.; SIASSI, F.; MILAJERDI, A.; QORBANI, M.; KARIMI, J.; SOHRABI-KABI, R.; PAK, N.; SOTOUDEH, G. Depression is related to dietary diversity score in women: a cross-sectional study from a developing country. **Annals of General Psychiatry**, v. 16, n. 39, p. 1-9, 2017.
- RINWA, P.; KUMAR, A.; GARG, S. Suppression of neuroinflammatory and apoptotic signaling cascade by curcumin alone and in combination with piperine in rat model of olfactory bulbectomy induced depression. **Plos One**, v. 8, n. 4, p. 1-11, Abril, 2013.
- SANMUKHANI, J.; SATODIA, V.; TRIVEDI, J.; PATEL, T.; TIWARI, D.; PANCHAL, B.; GOEL, A.; TRIPATHI, C. B. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. **Phytotherapy Research**, p. 1-7, 2013.
- SAVALL, A. S. P.; GUTIERREZ, M. E.; AYUMI, K.; HAAS, S.; ROOS, D.; PINTON, S. Nanocápsulas de curcumina protegem contra comportamento tipo depressivo e estresse oxidativo por β -amilóide em camundongos. **Anais do 8º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão – Universidade Federal do Pampa**, 2016.
- SENRA, I. C. R. **Alimentação e depressão**. 2017. 25f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – 1º Ciclo em Ciências da Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2017.
- SEZINI, C.M.; GIL, C.S.G.do. Nutrientes e Depressão. **Vita et Sanitas**, Trindade-Go, n. 8, p. 39-57, Janeiro/Dezembro, 2014.
- SILVEIRA, G.C.P.P. da. S.; BATISTA, P.M.F.; PEREIRA, A.L.T.N. O perfil do professor cooperante no contexto da supervisão de estágio profissional: um estudo de revisão sistemática da literatura. **Revista de Educação Física/UEM**, v. 25, n. 2, p. 309-321, 2. Trim, 2014.
- WANG, Z.; ZHANG, Q.; YUAN, L.; WANG, S.; LIU, L.; YANG, X.; LI, G.; LIU, D. The effects of curcumin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. **Behavioural Brain Research**, v. 274, p. 282-290, 2014.
- YOHAN, S. E.; GORKA, D.; MISTRY, A.; COLLINS, S.; QIAN, E.; CORREA, M.; MANCHANDA, A.; BOGNER, R. H.;

SALAMONE, J. D. Oral ingestion and intraventricular injection of curcumin attenuates the effort-related effects of the vmat-2 inhibitor tetrabenazine: implications for motivational symptoms of depression. **Journal of Natural Products**, v. 80, p. 2839-2844, Setembro, 2017.

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**, v. 35, n. 4, p. 406-410, Agosto, 2015.

ZHANG, L.; LUO, J.; ZHANG, M.; YAO, W.; MA, X.; YU, S. Y. Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behavior and structural plasticity in the lateral amygdala of rats. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, p. 793-806, 2014.

ZHAO, X.; WANG, C.; ZHANG, J. F.; LIU, L.; LIU, A. M.; MA, Q.; ZHOU, W. H.; XU, Y. Chronic curcumin treatment normalizes depression-like behaviors in mice with mononeuropathy: involvement of supraspinal serotonergic system and GABAA receptor. **Psychopharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, p. 1-17, 2013.