

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA**

RODRIGO DE OLIVEIRA MARTINS

**RESVERATROL COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA PACIENTES
DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO.**

Uberlândia - Minas Gerais

2021

RODRIGO DE OLIVEIRA MARTINS

**RESVERATROL COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA PACIENTES
DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO.**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao Instituto de
Biologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel em Ciências
Biológicas

Orientadora: Profa. Dra. Erika Renata Barbosa Neiro

Uberlândia - Minas Gerais

2021

**RESVERATROL COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA PACIENTES
DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para a obtenção do título de bacharelado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Erika Renata Barbosa Neiro
Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM/UFU)

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Érika Renata Barbosa Neiro
ICBIM/UFU

Prof^ª. Dr^ª. Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini
ICBIM/UFU

Profa. Ma. Marina Abadia Ramos
ICBIM/UFU

Uberlândia, 22 de Outubro de 2021

Para sempre me lembrar
destas palavras: “jornada antes do
destino”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe que sempre esteve comigo, principalmente em meus momentos mais difíceis durante essa jornada, mas também sempre esteve lá para comemorar minhas vitórias desde sempre, por ter lutado sua vida inteira para me proporcionar educação de qualidade para que eu pudesse me preparar da melhor maneira em todas as etapas da minha vida.

Agradeço também aos meus amigos, que durante toda minha vida universitária estiveram lá para rir, chorar, e reclamar comigo sobre todos os assuntos possíveis, tenho certeza que isso fez com que minha jornada fosse bem mais leve porque tive vocês durante todo esse tempo.

À professora Érika Neiro, por ter aceitado meu pedido anos atrás, para entrar em seu grupo de pesquisa logo após algumas aulas da disciplina de fisiologia humana, por aceitar também ser minha orientadora de pesquisa durante a minha graduação, sem dúvida nenhuma a melhor orientadora que eu poderia pedir.

À professora Vanessa Spini, por ser praticamente minha co-orientadora de pesquisa e por ser minha orientadora do meu estágio profissionalizante, com certeza a sua ajuda em todos os aspectos foram sempre bem vindas, e eu serei eternamente grato a essa minha dupla de orientadoras durante minha graduação.

Agradeço também à professora Marina Ramos por ter aceito meu convite para a banca de avaliação desse trabalho.

Por fim eu agradeço a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram durante esse processo de graduação, aos meus colegas de laboratório, meus amigos de estágio, e a todos aqueles que continuam fazendo ciência mesmo em tempos tão difíceis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias da Norepinefrina	9
Figura 2 – Vias da Serotonina	10
Figura 3 – Vias da Dopamina	10
Figura 4 – Mecanismo de ação dos Inibidores das Monoaminoxidase (IMAO)	13
Figura 5 – Mecanismo de ação dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	14
Figura 6 – Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	15
Figura 7 – Estrutura molecular dos ácidos docosahexaenóico (DHA) e ácidos eicosapentaenóico (EPA)	17
Figura 8 – Estrutura molecular do ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico presente na Geleia Real	18
Figura 9 – Estrutura molecular do Resveratrol.....	19

RESUMO

A depressão é uma das doenças que mais crescem no mundo hoje e será um desafio no futuro, especialmente no que diz respeito à saúde pública e economia. Existem muitas maneiras de tratar um paciente com diagnóstico de depressão, sendo a forma mais tradicional o uso de fármacos caracterizados como Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Embora eficazes, eles também apresentam vários efeitos adversos indesejados, como boca seca, taquicardia, aumento da pressão ocular, vertigens e tonturas. Devido a esses efeitos, os cientistas buscam opções alternativas para o tratamento dos pacientes com transtornos de humor. A presente pesquisa de revisão bibliográfica baseou-se em diferentes estudos da literatura na área de neuropsicofarmacologia que apontam a substância encontrada nas uvas, o Resveratrol (RSV), como sendo uma substância potencialmente eficaz para tratar pacientes com transtornos de humor, como a depressão maior. Segundo a literatura, o RSV é capaz de afetar muitos mecanismos envolvidos com a depressão, visto que esta substância tem de fato muitas propriedades, como efeito anti-inflamatório, baixando o estresse oxidativo, contribuindo para a neuroplasticidade e neurogênese do cérebro, que pode afetar o cérebro e alterar parte da patogênese contribuintes da depressão. O RSV também demonstrou melhorar a qualidade do sono. Por ser um composto orgânico, o RSV não induz os efeitos adversos vistos nos antidepressivos clássicos, auxiliando não somente no controle de transtornos psicológicos, mas também trazendo inúmeros benefícios para o organismo dos indivíduos que fazem seu uso com certa frequência.

Palavras-chave: Depressão, antidepressivos, tratamento alternativo e resveratrol.

ABSTRACT

Depression is one of the fastest growing diseases in the world today and will be a challenge in the future, especially with regard to public health and the economy. There are many ways to treat a patient diagnosed with depression, the most traditional way being the use of drugs characterized as Tricyclic Antidepressants (ADT), Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI). While effective, they also have a number of unwanted side effects such as dry mouth, rapid heartbeat, increased eye pressure, dizziness, and dizziness. Because of these effects, scientists are looking for alternative options for treating patients with mood disorders. The present literature review research was based on different studies in the literature in the field of neuropsychopharmacology that point to the substance found in grapes, Resveratrol (RSV), as a potentially effective substance to treat patients with mood disorders, such as major depression . According to the literature, RSV is able to affect many mechanisms involved with depression, as this substance has many properties, such as an anti-inflammatory effect, lowering oxidative stress, contributing to neuroplasticity and neurogenesis of the brain, which can affect the brain and alter part of the contributing pathogenesis of depression. RSV has also been shown to improve sleep quality. As it is an organic compound, RSV does not induce the adverse effects seen in classic antidepressants, helping not only in the control of psychological disorders, but also bringing countless benefits to the body of individuals who use it frequently.

Key-words: Depression, Antidepressants, Alternative Treatment and Resveratrol.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **DSM-V:** Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª ed.
- **ADT:** Antidepressivo Tricíclico
- **IMAO:** Inibidores da Monoaminoxidase
- **10-HAD:** Ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico
- **BDNF:** Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- **HHA:** Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
- **IL-1 β :** Interleucina 1 Beta
- **PCF:** Córtex pré-frontal media
- **ROS:** Espécies reativas de oxigênio
- **MAO-A:** Monoaminoxidase A
- **MAO-B:** Monoaminoxidase B
- **ISRS:** Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina
- **ISRN:** Inibidores Seletivos de Recaptação da Norepinefrina
- **ISRD:** Inibidores Seletivos de Recaptação da Dopamina
- **ISRSN:** Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina e Norepinefrina
- **DHA:** Ácido Docosahexaenoico
- **EPA:** Ácido Eicosapentaenóico
- **TNF- α :** Fatores de Necrose Tumoral Alfa
- **IL-8:** Interleucina 8
- **IL-2:** Interleucina 2
- **IL-4:** Interleucina 4
- **IL-6:** Interleucina 6
- **RSV:** Resveratrol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.	4
3. JUSTIFICATIVA.	5
4. METODOLOGIA.	6
5. REVISÃO DE LITERATURA.	7
5.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO.	7
5.2 NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO.	8
5.3 TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS TRADICIONAIS.	12
5.4 TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS ALTERNATIVOS.	16
5.5 RESVERATROL NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS.	19
6. DISCUSSÃO.	24
7. CONCLUSÃO	27
8. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

O diálogo sobre saúde mental e seus efeitos tornou-se comum nos dias atuais, sendo que a incidência e a prevalência de desordens psiquiátricas estão presentes em todas as faixas da sociedade global, independente se os indivíduos são de renda média, alta ou baixa (WHO, 2017).

A depressão, ou o transtorno depressivo é uma das doenças que mais cresce nos dias de hoje, aumentando cerca de 18,4% no período entre 2005 a 2015, afetando aproximadamente 322 milhões de pessoas por todo o planeta em 2015, sendo mais comum em mulheres do que em homens (WHO, 2017).

Por definição clínica, a depressão não somente se caracteriza pelo humor depressivo, mas também por uma quantidade grande de sintomas, como alterações de psicomotricidade, de humor e por diversos distúrbios neurodegenerativos e somáticos (ASSUMPÇÃO-JUNIOR, 1998). Pode se afirmar que esse transtorno está diretamente relacionado com o déficit de neurotransmissores, como a serotonina, no encéfalo (CAPONI, 2009).

Quanto à classificação dos transtornos de humor, podemos dizer que existem 8 classificações descritas no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) de 2014: o Transtorno Disruptivo da Regulação do Humor; o Transtorno Depressivo Maior; o Transtorno Depressivo Persistente (Distímia); o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; o Transtorno Depressivo Induzido Por Medicamento/Substância; o Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica; Outro Transtorno Depressivo Especificado” e por fim o Transtorno Depressivo Não Especificado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2014), todos esses diferentes diagnósticos serão melhor explicados no decorrer deste trabalho.

Muitos estudos apontam que a depressão pode ser resultado de diferentes mecanismos, como alteração nas vias noradrenérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas, muito conhecidas por serem os principais neurotransmissores ligados à depressão. Outros possíveis mecanismos para o surgimento da depressão, são os baixos índices de neuroplasticidade e neurogênese, aumento de inflamações, mudanças vasculares e anomalias no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Os modelos clássicos de tratamento para transtornos depressivos eram divididos em basicamente dois modelos de ação. Aqueles chamados de antidepressivos tricíclicos e os Inibidores da monoaminoxidase (NESTLER et al., 2002).

Antidepressivos tricíclicos (ADTs) têm como principal efeito impedir que as amins sejam capturadas pelas terminações nervosas, facilitando assim o transporte de substâncias como a serotonina e a norepinefrina (RANG; DALE, 2016). Como os ADTs também possuem uma ação anticolinérgica, desencadeiam reações adversas como boca seca, taquicardia, aumento na pressão ocular, entre outros (MORENO; SOARES, 1999).

Os Antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) agem de forma diferente dos ADTs. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição das monoaminoxidases, enzimas que degradam os neurotransmissores da classe das monoaminas, como serotonina e norepinefrina. Tais neurotransmissores estão envolvidos na gênese dos transtornos depressivos, possuindo assim um caráter antidepressivo. Esse tipo de droga também apresenta alguns efeitos colaterais, sendo que os mais comuns são as vertigens e tonturas, sendo mais raros a constipação, boca seca, calafrios e anorexia (MORENO; SOARES, 1999).

Há também outra categoria de antidepressivos chamados de Inibidores seletivos de recaptção de serotonina, norepinefrina e dopamina, que possuem o mesmo princípio de mecanismo de ação dos ADTs, porém com o seu alvo específico sendo a serotonina, norepinefrina ou dopamina. Esse tipo de medicamento funciona inibindo de forma potente e seletiva a recaptção de seu alvo específico no neurônio pré sináptico, resultando em potencialização da neurotransmissão dessa monoamina ligada a depressão (MORENO; SOARES, 1999).

Cerca de 30% dos pacientes com depressão que são tratados com antidepressivos tradicionais exibem alguma resistência ao medicamento, sendo que outros 70% não obtém uma completa melhora nos sintomas da depressão, fora o risco de dependência e os efeitos colaterais que os antidepressivos impõem aos pacientes (SCAPAGNINI et al., 2012). Por esse motivo, novos estudos estão sendo conduzidos no sentido de se encontrar tratamentos alternativos para os transtornos depressivos (NUNES; HALLAK, 2014).

Na busca por tratamentos alternativos para os transtornos depressivos, os pesquisadores têm utilizado diferentes compostos orgânicos. O ômega 3, que possui um

caráter anti inflamatório, demonstrou afetar a neurotransmissão de neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos do SNC, por alteração na estrutura e função de algumas proteínas presentes em suas membranas.(CHALON, 2006). Outra substância que vem sendo muito utilizada é a geleia real devido a um componente (que também é um ácido graxo insaturado) presente na mesma, chamado de ácido da abelha rainha (ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico) ou 10-HDA. A geleia real possui diversos efeitos biológicos importantes, como ação antibiótica e anti tumoral, estimulação da neurogênese e produção de neurotrofinas encefálica, como o BDNF (ITO et al., 2003), assim sugere-se que o 10-HDA e a geleia real podem de fato influenciar na resolução da depressão (ITO et al., 2012).

O Resveratrol (3,5,4'-Trihidroxiestilbeno), encontrado, por exemplo, no vinho tinto, vem sendo muito utilizado nesse tipo estudo devido aos seus vastos efeitos biológicos, tais como os efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, anticancerígenos e também protetor cardiovascular. Além de proteger contra doenças neurodegenerativas, de acordo com estudos recentes (KURŠVIETIENĖ et al., 2016).

Diante do acima exposto, o presente trabalho busca realizar uma revisão ampla de literatura para procurar entender os mecanismos de ação e benefícios desse tipo de tratamento não farmacológico com o Resveratrol (3,5,4'-Trihidroxiestilbeno) e traçar um paralelo com os tratamentos mais tradicionais em relação a eficácia, riscos e efeitos colaterais causados por tais drogas usadas como terapia farmacológica em pacientes com transtorno depressivo.

2. OBJETIVOS

No presente trabalho de revisão de literatura serão abordados diferentes tipos de tratamentos alternativos para os transtornos depressivos, principalmente os tratamentos que utilizam Resveratrol (3,5,4'-Trihidroxiestilbeno) como terapia alternativa ao uso antidepressivos clássicos.

3. JUSTIFICATIVA

Depressão é uma das doenças que mais crescem atualmente, sendo um total de aproximadamente 322 milhões de pessoas no mundo diagnosticadas com esse transtorno em 2015. Com um crescimento de 18,4% entre 2005 até 2015 (WHO, 2017), pode vir a ser também a maior causa de incapacidade mundial até o ano de 2030 (MATHERS; LIVINGSTON, 2006), provocando um impacto econômico importante.

Devido a isso, pesquisas que colaborem com a compreensão dos processos envolvidos na gênese das doenças psiquiátricas e investiguem drogas ou substâncias potencialmente terapêuticas, podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias que minimizem os impactos deste importante problema de saúde pública.

4. METODOLOGIA

O agrupamento dos dados coletados foi realizado via revisão integrativa, visando integrar áreas de conhecimento distintas (no caso do presente estudo, principalmente a Farmacologia e a Neurofisiologia), tornando-o mais amplo e abrindo possibilidades para formulação de perspectivas futuras para pesquisas sobre o tema abordado.

O presente trabalho foi elaborado a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, MedLine e PubMed, no ano de 2021. Foram utilizados termos livres relacionados aos objetivos do projeto de pesquisa ao invés de descritores, por conta de diferenças nos processos de indexação das plataformas citadas. Assim, foi possível adaptar os termos utilizados na pesquisa à medida que foi adquirindo-se mais conhecimento sobre a área e as expressões utilizadas pelos autores, trazendo uma fundamentação teórica mais ampla e representativa. Além disso, as referências bibliográficas e citações de artigos centrais (como revisões e pesquisas altamente referenciadas na literatura) sobre cada ponto pesquisado foram consultadas e utilizadas sempre que necessário.

O estudo realizado teve três etapas principais de pesquisa: conceitualização e caracterização dos transtornos depressivos; levantamento sobre os benefícios e malefícios dos tratamentos farmacológicos tradicionais utilizados em pacientes depressivos; e o levantamento sobre diferentes tipos de tratamentos alternativos, com um foco maior sobre o uso de resveratrol em pacientes com transtornos de humor, como a depressão maior.

Os critérios para a seleção dos artigos foram feitos com trabalhos publicados depois de 2000 até o mais recente possível para análise e descrição dos tratamentos alternativos e antes de 2000 somente para os tratamentos clássicos para o transtorno da depressão. Também foi realizada a consulta e utilização das referências dos estudos selecionados quando necessário.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1. O TRANSTORNO DEPRESSIVO

O diálogo sobre saúde mental e seus efeitos têm sido pauta cada vez mais frequente na sociedade atual, visto que é um problema que não conhece fronteiras físicas, etárias e nem mesmo monetárias. Talvez um dos transtornos psiquiátricos mais falados hoje em dia seja o transtorno depressivo, que afeta grande parte da população mundial (WHO, 2017).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-V (DSM-V) os transtornos depressivos devem ser classificados em: Transtorno Disruptivo da Regulação do Humor; o Transtorno Depressivo Maior; o Transtorno Depressivo Persistente (Distímia); o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; o Transtorno Depressivo Induzido Por Medicamento/Substância; o Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica; Outro Transtorno Depressivo Especificado” e por fim o Transtorno Depressivo Não Especificado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2014), sendo que essas classificações serão melhores detalhadas no parágrafo abaixo.

No que se diz respeito à classificação, de acordo com o DSM-V, é possível observar o Transtorno Disruptivo da Regulação Do Humor que se caracteriza por uma irritabilidade crônica e explosões de raiva, assim como o Transtorno Depressivo Maior, que consiste na presença de um humor depressivo na maior parte do dia e quase todos os dias. O Transtorno Depressivo Persistente (ou Distímia) é muito semelhante ao transtorno depressivo maior, porém com duração de pelo menos dois anos ou um ano em crianças de adolescentes. Outra classificação é o Transtorno Disfórico Pré-menstrual, muito presente nas mulheres por volta do começo ou logo depois de sua menstruação, caracterizada por irritabilidade, disforia e sintomas de ansiedade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2014).

Há também aqueles com Transtorno Depressivo Induzido Por Medicamento /Substância, que inclui sintomas de transtorno depressivo maior, porém está relacionada diretamente com o uso de substâncias (Drogas, medicamento, toxinas e etc.) e a persistência além da duração dos efeitos fisiológicos esperados tanto de uma abstinência quanto da própria intoxicação. Esse transtorno depressivo deve ser relevante se os sintomas persistirem durante ou após um mês do uso da substância. Já o Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica, se caracteriza por um período proeminente ou persistente de um humor deprimido ou

anedonia (incapacidade de sentir prazer) devido à alguma condição médica, principalmente em pacientes com Doença de Parkinson e Doença de Huntington, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2014).

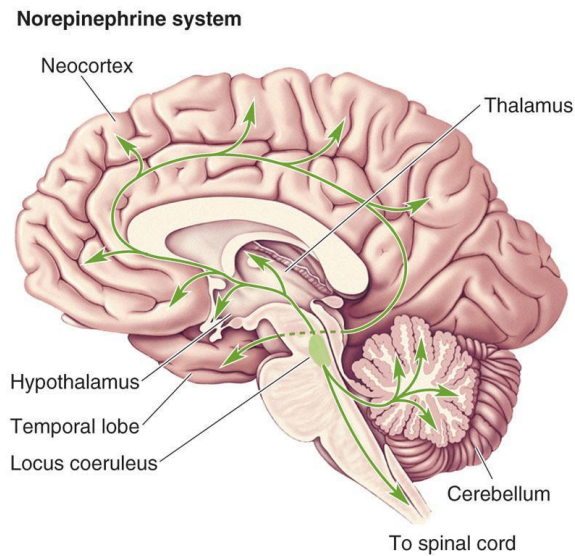
Em alguns casos o paciente apresenta sintomas significativos que se classificariam como transtornos depressivos, porém eles não satisfazem todos os critérios na classe diagnóstica dos transtornos depressivos, sendo então classificados como Outro Transtorno Depressivo Especificado e Transtorno Depressivo Não Especificado. Onde no primeiro caso o médico decide comunicar qual a razão específica pela qual a apresentação não satisfaz os critérios para qualquer transtorno depressivo, já no segundo caso o médico opta por não especificar a razão pela qual os critérios para um transtorno depressivo específico não são satisfatórias, muito comum em salas de emergência (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2014).

5.2 NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO

O transtorno depressivo ainda não é completamente compreendido, mesmo com um aumento significativo no número de pesquisas sobre o assunto nas últimas décadas. Porém, muitos estudos apontam que a depressão pode ser resultado de diferentes mecanismos, como alteração nas vias noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas (DEAN; KESHAVAN, 2017).

O sistema modulatório da norepinefrina de projeção difusa se inicia no locus ceruleus (LC), que é o principal núcleo fonte de neurônios noradrenérgicos no encéfalo, projetando os axônios em diversas áreas do sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal, cerebelo, tálamo e inúmeras regiões do córtex cerebral (Figura 1) (BEAR et al., 2002). Apesar de comportar apenas alguns milhares de neurônios, o LC libera o neurotransmissor norepinefrina em muitas regiões do cérebro. Em mamíferos, o LC está envolvido na modulação de vários comportamentos, incluindo estados de sono / vigília, atenção e memória durante tarefas cognitivas e resposta ao estresse (BERRIDGE; WATERHOUSE, 2003).

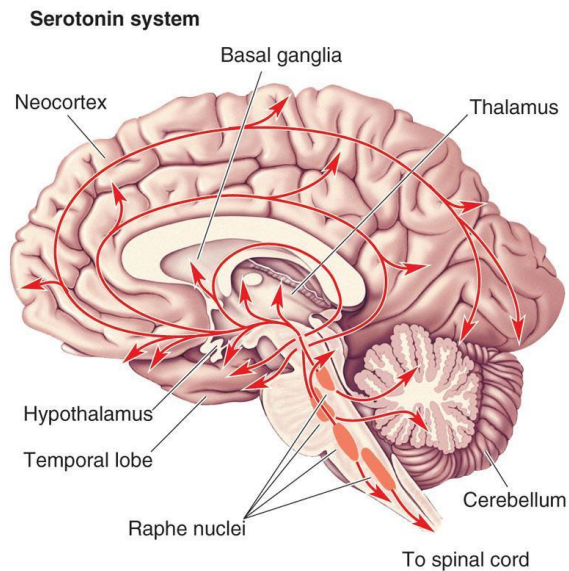
Figura 1 – Vias da Norepinefrina



Fonte: BEAR et al. (2002)

Já o sistema modulatório da serotonina de projeção difusa se origina nos núcleos da rafe, que estão agrupados ao longo da linha média do tronco encefálico e projetam amplamente para todos os níveis do SNC (BEAR et al., 2002). Estudos demonstraram que em pacientes depressivos é possível observar uma diminuição da disponibilidade do transportador de serotonina e uma redução da ligação ao receptor de serotonina potencial na rafe do mesencéfalo de (DREVETS et al., 1999) (MALISON et al., 1998). Acredita-se assim que as alterações nas vias serotoninérgicas possuem uma ligação direta com o transtorno depressivo (DEAN; KESHAVAN, 2017).

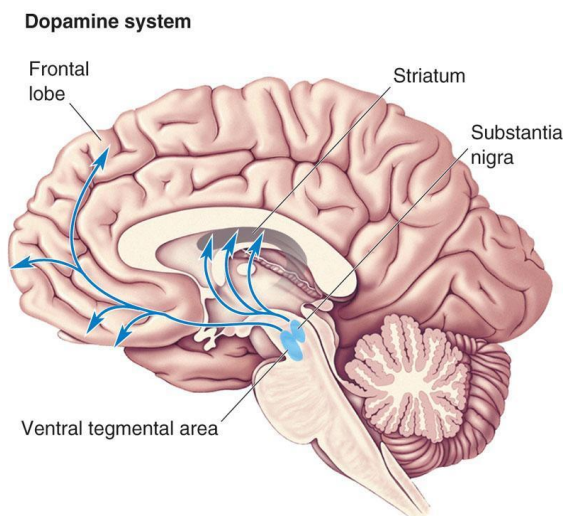
Figura 2 – Vias Serotoninérgicas



Fonte: BEAR et al. (2002)

E por fim o sistema modulatório da dopamina de projeção difusa se inicia na substância negra e da área tegmental ventral, que se localizam próximas ao mesencéfalo, se projetam para o estriado (núcleo caudado e putâmen) e para regiões límbicas e do córtex frontal, respectivamente (BEAR et al., 2002). Alguns sintomas clássicos da depressão estão diretamente ligados com disfunções das vias dopaminérgicas, sintomas como a anedonia e a falta de motivação (ESHEL et al., 2016).

Figura 3 – Vias Dopaminérgicas



Fonte: BEAR et al. (2002)

Por muitos anos a principal teoria que explicava a depressão e sua base biológica foi a Hipótese das Monoaminas da Depressão, sendo elas a dopamina, serotonina e norepinefrina. Segundo essa teoria a deficiência dessas substâncias levaria o paciente a um estado depressivo, levando a outra hipótese de que todos os antidepressivos conhecidos aumentam a neurotransmissão dessas três aminas ligas a depressão (STAHL,1998).

Outros possíveis mecanismos para o surgimento da depressão, são os baixos índices de neuroplasticidade e neurogênese, aumento de inflamações, mudanças vasculares e anomalias no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Anormalidades no eixo HHA associadas a uma resposta hiperativa ao estresse foram encontradas em pacientes deprimidos. Algumas dessas alterações incluem glândulas adrenais aumentadas, hipercortisolemia e diminuição da supressão do cortisol em resposta à dexametasona (PRUESSNER et al., 2003). Estudos sobre os efeitos dos glicocorticóides têm elucidado alguns mecanismos que podem explicar o quadro depressivo das consequências da hipercortisolemia. Três áreas do encéfalo demonstram ser alteradas pelo aumento de glicocorticóides, são elas o córtex pré-frontal medial (PCF), o hipocampo e a amígdala. Sendo que o PCF está envolvido no funcionamento e processamento das emoções, o hipocampo está envolvido na memória e no aprendizado, e a amígdala também está envolvida no processamento de emoções (CERQUEIRA et al., 2005).

A atividade do eixo HPA se dá pela secreção de hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez, ativa a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela Hipófise, finalmente estimulando a secreção de glicocorticóides pelo córtex adrenal (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004).

Recentemente, outra hipótese que tomou força no mundo acadêmico diz que a inflamação pode ser um fator contribuinte em relação aos transtornos depressivos. Porém ainda não se sabe ao certo quais das várias citocinas estão realmente ligadas à depressão, sendo a Interleucina-1 β (IL-1 β) uma das mais notáveis em relação a esses transtornos (FAROOQ et al., 2017).

Sabe-se que pacientes com estresse crônico podem apresentar uma diminuição do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), com uma redução na neurogênese (PERITO; FORTUNATO, 2012), neuroplasticidade e na regulação da atividade sináptica

(ARANCIO; CHAO, 2007), podendo levar a um comportamento depressivo (CHAN et al., 2006), Assim, antidepressivos com efeitos anti apoptóticos podem ajudar o funcionamento da conexões nervosas no cérebro humano (CASTREN, 2004).

Outra hipótese plausível para a origem da depressão é a Hipótese da Depressão Vascular (ALEXOPOULOS et al., 1997), caracterizada pela presença de lesões na substância branca do cérebro (TAYLOR; AIZENSTEIN; ALEXOPOULOS, 2013). Pacientes com doenças vasculares como hipertensão arterial sistêmica, doença arterial, infarto do miocárdio e demência vascular costumam ter alta prevalência de depressão (ALEXOPOULOS, 2003).

Nas últimas décadas, uma hipótese que veio crescendo no meio acadêmico é a chamada Hipótese do Estresse Oxidativo do Transtorno Depressivo. Uma das causas mais plausíveis para essas alterações neuronais é o elevado estresse oxidativo devido ao aumento da produção de radicais livres (MICHEL et al., 2004). A definição mais comum de estresse oxidativo é um desequilíbrio na criação de radicais livres e resistência anti-oxidativa, que resulta em uma maior liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (MICHEL; PULSCHEN; THOME, 2012). Os fosfolípidios no encéfalo são suscetíveis a ROS mediados de peroxidação, sendo o aumento da peroxidação de lipídios é um evento importante na patogênese da depressão (SALIM, 2017).

5.3 TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS TRADICIONAIS

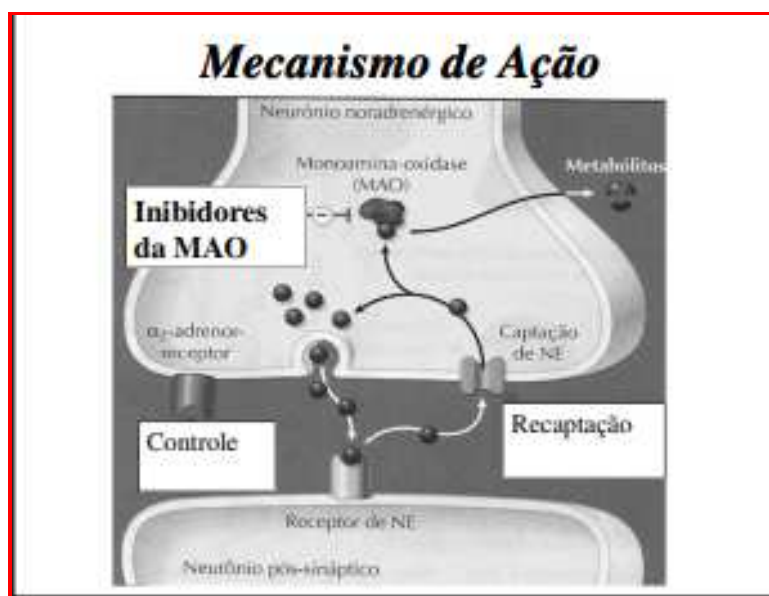
Algumas monoaminas estão extremamente ligadas aos transtornos de humor, sendo necessário manter uma concentração razoável e otimizada desses neurotransmissores (serotonina, norepinefrina e dopamina, por exemplo) na fenda sináptica (COUTINHO et al., 2015). A degradação rápida dessas substâncias passa a ser indesejada para o funcionamento do sistema nervoso central, estando relacionada ao desenvolvimento de vários transtornos psiquiátricos, como os transtornos de humor. Por isso, atualmente é muito comum o uso de Inibidores das Monoaminoxidase (IMAO) (KALGUTKAR et al., 2001).

As Monoaminoxidases (MAOs) são classificadas em dois subtipos, MAO-A e MAO-B, cada uma com um substrato diferente, porém ambas são possuem a capacidade de degradar as monoaminas, como a serotonina, norepinefrina e dopamina. Por isso pode se dizer que as MAOs contribuem no controle dos distúrbios relacionados aos neurotransmissores

ligados à depressão. Portanto seus inibidores afetam diretamente no acúmulo de neurotransmissores nas fendas sinápticas (KALGUTKAR et al., 2001).

Essa classe de Antidepressivos possui como mecanismo de ação a inibição da enzima MAO que é responsável pela degradação dos neurotransmissores dentro do neurônio. Com essa degradação (figura 4), os neurotransmissores permanecem mais tempo na fenda sináptica (KATZUNG, 2017).

Figura 4 – Mecanismo de ação dos Inibidores das Monoaminoxidase (IMAO)



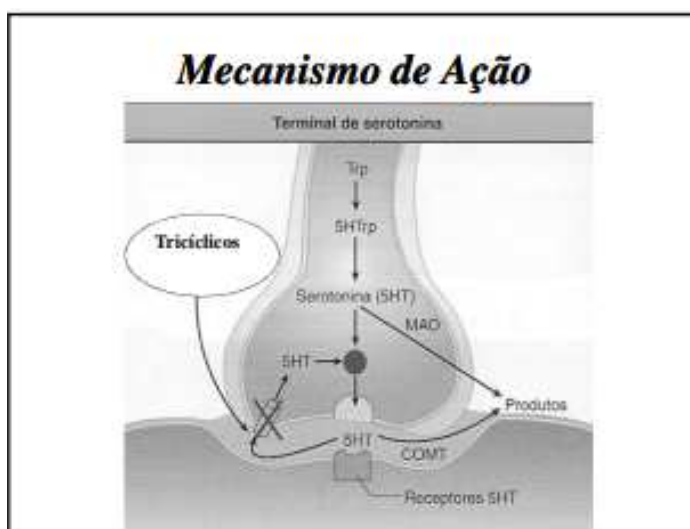
Fonte: <<https://www.ufjf.br/farmacologia/files/2012/11/FII-Psicofar-Introd-ansiol-antidepre.pdf>> Acesso em Outubro de 2021

Um grande problema do uso desse tipo de droga para o tratamento como antidepressivo é sua relação com a dieta e medicamentos ligados às monoaminas (FLOCKHART, 2012). Alimentos contendo um alto índice de tiramina, que também é uma monoamina, podem levar a casos de hipertensão arterial (STAHL; FELKER, 2008), assim como a combinação de IMAO com drogas ISRS devem ser sempre evitadas, por também causarem crises hipertensivas, além da chamada Síndrome da serotonina. (FLOCKHART, 2012).

Essa síndrome possui uma variedade de sintomas que variam em gravidade para cada paciente, como tremores, taquicardia, calafrios e temperatura corporal febril em estados mais leves já, em casos graves os pacientes podem apresentar também, hipertermia, oscilações dramáticas na taxa de pulso e pressão arterial, delírio e rigidez muscular. Também podem resultar em complicações, como convulsões, acidose metabólica, insuficiência renal, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória, coagulação intravascular difusa, coma e morte (BOYER; SHANNON, 2005).

Originalmente desenvolvidos nos anos 50, os Antidepressivos Tricíclicos possuem como base de mecanismo de ação inibir a recaptação dos principais neurotransmissores ligados à depressão, a serotonina e a norepinefrina, tendo como consequência o acúmulo desses neurotransmissores nas fendas sinápticas (figura 5) (SCHNEIDER; PATTERSON; JIMENEZ, 2019). Esses medicamentos demonstram graus variáveis de seletividade pelas bombas de recaptação da norepinefrina e serotonina, levando a um bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina e serotonina em menor proporção a dopamina (KATZUNG, 2017). Como a deficiência de ambas aminas estão relacionadas aos transtorno depressivos (COUTINHO et al., 2015), pode se dizer que esse acúmulo de neurotransmissores nas fendas sinápticas possui, então, uma certa efetividade como antidepressivo (MORENO; SOARES, 1999).

Figura 5 – Mecanismo de ação dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)

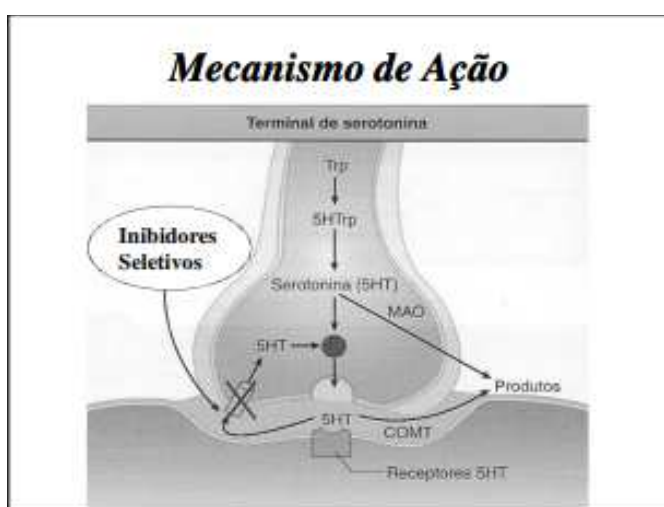


Fonte: <https://www.ufjf.br/farmacologia/files/2012/11/FII-Psicofar-Introd-ansiol-antidepre.pdf>> Acesso em Outubro de 2021

Contudo os ADTs podem acabar gerando alguns efeitos adversos, principalmente pela sua ação nos receptores colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, como boca seca, constipação, retenção urinária, visão turva, taquicardia e disfunção cognitiva na inibição de alguns receptores colinérgicos. Com a inibição dos receptores histaminérgicos alguns sintomas podem ser apresentados como sedação, função motora prejudicada, ganho de peso e hipotensão. O desequilíbrio também pode ser um dos possíveis efeitos devido à inibição dos receptores adrenérgicos. Alguns dos efeitos dos ADTs podem acabar prejudicando muito o paciente, como no desenvolvimento de outras doenças, como glaucoma e a hipertrofia da próstata, tanto quanto até levar o paciente a esquecer de tomar a própria medicação (PERETTI; JUDGE; HINDMARCH, 2000).

Esses dados são as bases atuais de várias pesquisas focadas em encontrar substâncias com eficácia antidepressiva, porém mais seguras e com maior tolerância pelo organismo. Assim, na década de setenta, outro tipo de antidepressivo foi desenvolvido, essa nova classe de fármacos possui uma maior seletividade de receptores das monoaminas relacionadas à depressão, resultando então na redução dos efeitos colaterais e até mesmo uma eficácia e potência no tratamento. Devido a sua maior especificação essa nova classe de antidepressivos foram chamadas de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (figura 6) (FEIGHNER, 1999).

Figura 6 – Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)



Fonte: <https://www.ufjf.br/farmacologia/files/2012/11/FII-Psicofar-Introd-ansiol-antidepress.pdf> Acesso em

Outubro de 2021

Essa classe de Antidepressivos incluem também drogas que agem sobre receptores específicos para outras monoaminas ligadas à depressão, denominados de Inibidores Seletivos de Recaptação de Norepinefrina (ISRN), Inibidores Seletivos de Recaptação de Dopamina (ISRD), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina/Norepinefrina (ISRSN), todos com mecanismos de ação semelhantes, porém com diferentes monoaminas afetadas de acordo com a seletividade do tipo do medicamento. Os ISRSN são mais seletivos para a serotonina do que para a norepinefrina, já os medicamentos do tipo ISRD não possuem um mecanismo de ação muito conhecido, porém se sabe que ele age em conjunto com a norepinefrina, e por fim os ISRN agem de forma semelhante aos ISRS, inclusive assemelhando-se até mesmo estruturalmente (MORENO; SOARES, 1999).

Quando comparados com os antidepressivos da classe ADT, os medicamentos do tipo ISRS possuem quase nenhum efeito adverso e diferentemente das drogas não seletivas, esse tipo de fármaco pode ser utilizado em diversos grupos de pacientes, até mesmo naqueles com comorbidades, como idosos e crianças, que eram os mais rápidos a apresentarem efeitos colaterais quando tratados com os ADTs (FERGUSON, 2001).

Contudo, alguns efeitos adversos podem ser observados com o uso contínuo dos Antidepressivos seletivos, entre eles estão a disfunção sexual, que de acordo com estudos podem afetar até 75% dos pacientes (ROSEN; LANE; MENZA, 1999), o ganho de peso reportado em pacientes tratados com Citalopram (Antidepressivo da classe dos ISRS) (BOUWER; HARVEY, 1996). Outro efeito colateral muito importante é a Síndrome da Serotonina, que ocorre quando os ISRS são administrados junto com outras drogas serotoninérgicas, provocando uma overdose de serotonina, causando a essa síndrome, portanto esses pareamentos entre medicamentos desse gênero devem ser evitados (FERGUSON, 2001).

5.4 TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS ALTERNATIVOS

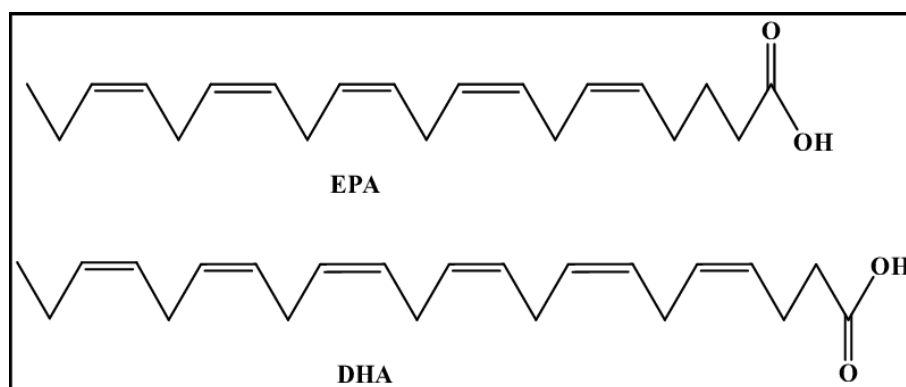
Os tratamentos tradicionais com antidepressivos do tipo ADT, IMAO e SSRI geralmente são acompanhados de diversos tipos de efeitos colaterais não desejados como observados no texto acima (BOYER; SHANNON, 2005) (PERETTI; JUDGE; HINDMARCH, 2000) (ROSEN; LANE; MENZA, 1999). Levando-se em consideração que

aproximadamente 30% de pacientes depressivos possuem algum grau de resistência aos medicamentos antidepressivos e que os outros 70% não conseguem a melhoria completa dos sintomas da depressão (SCAPAGNINI et al., 2012), há uma necessidade de encontrar novas alternativas para tratamento desses pacientes que sofrem de transtornos depressivos (NUNES; HALLAK, 2014).

Na busca por tratamentos alternativos para os transtornos depressivos, os pesquisadores têm utilizado compostos orgânicos como o Ômega 3 (CHALON, 2006). Os ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 têm sido investigados devido aos seus efeitos anti inflamatórios em doenças inflamatórias. Os ácidos graxos poliinsaturados Ômega-6 por sua vez, possuem uma ação pró-inflamatória (SIMOPOULOS, 2002). A ingestão de ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 é especulado por promover efeitos supressivos a patogênese de muitas doenças relacionadas à inflamação, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e doenças auto imunológicas (PIFFERI et al., 2005).

Alguns estudos apontam que o uso de suplementos relacionados ao Ômega 3 na forma de ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) como complemento em relação aos tratamentos de pacientes depressivos, reduzem o quadro depressivo (FIGUEIREDO, 2009).

Figura 7 – Estrutura molecular dos ácidos docosahexaenóico (DHA) e ácidos eicosapentaenóico (EPA)

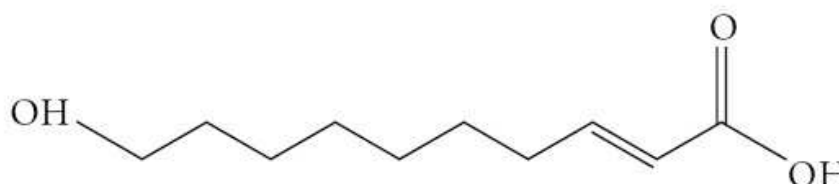


Fonte: DJOUADI e LANEZ (2015)

No que se diz aos ácidos graxos ômega 3 em relação à Hipótese Monoaminérgica da Depressão, eles aparentemente são capazes de diminuir a captação dos neurotransmissores na fenda sináptica e aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Já em relação à Hipótese Inflamatória da Depressão, o Ômega 3 facilita o equilíbrio do processo inflamatório no organismo. Na neurogênese, o Ômega 3 pode possuir um papel regulador sobre os mecanismos neurotróficos (BDNF) ligados à depressão (FIGUEIREDO, 2009).

Outra substância alvo de pesquisas para tratamentos alternativos para transtorno depressivos é a Geleia Real, uma secreção da hipofaringe e glândulas mandibulares das abelhas operárias, sendo então o principal alimento das abelhas rainhas. Devido a sua alta concentração de proteínas, lipídios, açúcares, vitaminas e minerais, a Geleia Real é considerada um Suplemento Alimentar em alta, e tem sido usado para tratar vários problemas de saúde (KUNUGI; MOHAMMED ALI, 2019).

Figura 9 – Estrutura molecular do ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico presente na Geleia Real



Fonte: YOUSEFI (2012)

Na Geleia Real é observado um componente comumente chamado de ácido da abelha rainha ou ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico (10-HDA); recentemente foi descoberto que este composto aumenta a neurogênese (HATTORI et al., 2007), assim como a produção de neurotrofinas, incluindo BDNF (ITO et al., 2003). Com isso, algumas pesquisas vêm sendo feitas sobre o efeito da 10-HDA na depressão, porque neurogênese significativa no hipocampo sugere um mecanismo através do qual o BDNF pode estar relacionado com a depressão (GOULD et al., 1999).

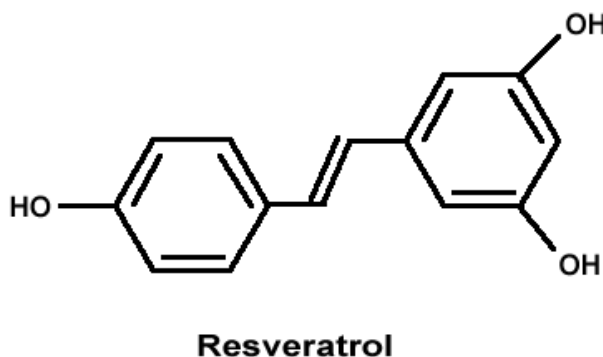
O Resveratrol (3,5,4'-Trihidroxiestilbeno) também vem sendo alvo de pesquisas devido aos seus diversos efeitos relacionados à saúde (KURŠVIETIENĖ et al., 2016),

composto este que será melhor detalhado mais abaixo por fazer parte dos objetivos da presente pesquisa.

5.5 RESVERATROL NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS

O Resveratrol é um composto derivado das viníferas, o RSV pertence a uma família de polímeros de fitoalexina que previnem a progressão de infecções fúngicas (BAUR; SINCLAIR, 2006). O interesse em pesquisas com esse composto conhecido como Resveratrol ou 3,5,4'-Trihidroxiestilbeno foi estimulado quando estudos epidemiológicos mostraram uma correlação inversa entre o consumo de vinho tinto e a incidência de doenças cardiovasculares (FRÉMONT, 2000).

Figura 9 – Estrutura molecular do Resveratrol



Fonte: <https://www.infoescola.com/farmacologia/resveratrol/> Acesso em Outubro de 2021

O aumento do consumo de resveratrol e / ou de alimentos contendo resveratrol pode estar associado a uma melhora na saúde geral do indivíduo. Esses benefícios para a saúde estão relacionados a uma gama de atividades biológicas (KING; BOMSER; MIN, 2006). Estudos demonstram que o resveratrol tem efeitos protetores sobre diversos processos biológicos, apoiando a ideia que este produto químico dietético pode ser um agente quimioprotetor útil para o organismo. O Resveratrol também pode apresentar funções como:

capacidade antioxidante, cardioproteção, atividade antitumoral, efeito anti-inflamatório, propriedades estrogênicas / antiestrogênicas e modulação de vias de transdução de sinal celular (BAUR; SINCLAIR, 2006).

O mecanismo pelo qual o resveratrol exerce tal gama de efeitos e benefícios entre espécies e modelos de doenças ainda não é completamente compreendido. Tentativas de mostrar esses efeitos favoráveis em pesquisas “in vitro” tiveram quase que um sucesso universal e levaram à identificação de vários alvos diretos para este composto. No entanto, os resultados de estudos farmacocinéticos indicam que o resveratrol circulante é rapidamente metabolizado, trazendo ressalvas sobre o aspecto fisiológico da relevância das altas concentrações normalmente usadas para experimentos in vitro (BURYANOVSKYY et al., 2004).

Resveratrol é um poderoso antioxidante, cuja atividade está associada à presença de três grupos hidroxila em sua estrutura. O resveratrol tem um efeito inibitório na produção excessiva de ROS e na peroxidação lipídica (LIGOURI et al., 2018). Da mesma forma, a administração de resveratrol leva a uma redução na expressão de mediadores inflamatórios: TNF- α e IL-8, não induzindo uma citotoxicidade indesejada (PINHEIRO et al., 2018). Resveratrol também é conhecido por reduzir a incidência e o desenvolvimento de vários tipos de câncer, como cervical, pancreático, gástrico, de mama e colorretal, bem como câncer de tireoide (GALINIAK; AEBISHER; BARTUSIK-AEBISHER, 2019).

O resveratrol também está envolvido na redução de danos neuronais e apoptose e na melhora da função do sistema nervoso central. Resveratrol tem demonstrado reduzir a neurodegeneração no córtex cerebral (SHARMA et al., 2018). Pesquisas realizadas com o resveratrol demonstraram que essa substância possui um efeito neuroprotetor capaz de aumentar a neurogênese, contribuindo para a redução da progressão da doença de Alzheimer (REGE et al., 2014). O resveratrol foi também avaliado como um bom facilitador na melhoria da qualidade do sono (WIGHTMAN et al., 2015), capaz de reduzir a fadiga (WU et al., 2013) e melhorar a ansiedade e depressão (GE et al., 2016).

Poucos estudos examinaram especificamente os efeitos do resveratrol na depressão em humanos (DAVINELLI et al., 2017). Portanto, modelos animais vêm sendo utilizados regularmente em pesquisas psiquiátricas, seja para o tratamento de tais doenças, como a busca

de novas drogas, ou até mesmo para um melhor entendimento desses mesmos transtornos, principalmente em seu caráter fisiológico (NUNES; HALLAK, 2014).

Modelos animais de depressão são, na melhor das hipóteses, análogos imperfeitos da depressão clínica e, portanto, deve-se ter cuidado ao extrapolar os resultados de estudos em animais para humanos (GEA et al., 2013).

Em um estudo publicado em 2014, cientistas da Universidade de Washington administraram doses de 10 ou 40 mg / kg de resveratrol em ratos para avaliar os efeitos de resveratrol em uma situação de desespero comportamental e anedonia, bem como na expressão de BDNF cortical frontal e hipocampal (HURLEY et al., 2014).

Hurley e cols. (2-14) examinaram o efeito antidepressivo do resveratrol em um modelo não induzido da depressão com ratos Wistar – Kyoto (WKY) (HURLEY et al., 2014). Essa linhagem de animais é uma linhagem consanguínea de ratos que apresentam comportamentos semelhantes ao depressivo, diminuição da expressão de BDNF e diminuição do volume do hipocampo em comparação com seu controle, ratos Wistar (VINOD et al., 2012). Hurley e cols. utilizaram de testes comportamentais de campo aberto, nado forçado, consumo de sacarose e também de coletas de tecido do encéfalo desses animais envolvidos na pesquisa para a verificação das possíveis alterações causadas pelas diferentes doses de resveratrol. Os resultados deste estudo confirmaram efeitos do resveratrol semelhantes aos antidepressivos clássicos, ampliando essas descobertas para incluir sua eficácia em um modelo animal não induzido e resistente à SSRI. Conseqüentemente, o resveratrol pode ser de uso particular em pelo menos um subtipo de pacientes deprimidos. Além disso, os dados sugerem um papel para o fator neurotrófico do hipocampo nos efeitos antidepressivos de Resveratrol (HURLEY et al., 2014).

Em outro estudo publicado em 2019, pesquisadores do Departamento de Farmácia, Segundo Hospital Afiliado da Universidade Médica de Xinxiang, realizaram um experimento com camundongos da linhagem C57BL/6. Utilizando de métodos para indução de estresse em alguns grupos de animais, foram injetados de maneira intraperitoneal doses de resveratrol de 10, 20 and 30 mg/kg, sendo que para o grupo controle eram injetados doses com volumes iguais quando comparada com os animais não controle (GU; CHU; HAN, 2019).

Neste mesmo estudo citado no parágrafo acima, também foram utilizados os testes comportamentais nado forçado, consumo de sacarose e o teste de suspensão pela cauda para verificar os comportamentos depressivos desses animais. Também foi realizado um teste de ELISA para verificar os níveis de Dopamina, Serotonina e BDNF no encéfalo desses animais. Após o tratamento com resveratrol, os níveis de BDNF aumentaram, indicando que o resveratrol pode aumentar a atividade dos neurônios, aumentando o BDNF, alcançando assim o efeito antidepressivo. A análise comportamental dos camundongos mostrou que os comportamentos do tipo depressivos em ratos após o tratamento com resveratrol foram significativamente diminuídos (GU; CHU; HAN, 2019).

Hong e cols. (2018) publicaram uma revisão sistemática envolvendo resveratrol e modelos animais de depressão de pesquisadores da Universidade de San Diego, onde quase 2000 artigos foram selecionados entre as plataformas PubMed Central (1859) e PsycInfo (23), sendo que 22 artigos foram utilizados para a revisão final após um extenso período de triagem (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018). Segundo a revisão, o resveratrol conseguiu aumentar o nível de consumo de sacarose nos animais depressivos no teste de consumo de sacarose, além de reduzir a imobilidade nos testes de nado forçado e dos testes de suspensão pela cauda em doses entre 15 a 80 mg/kg/dia. Vários estudos não demonstraram efeitos positivos do resveratrol em relação ao teste de campo aberto, que avalia a locomoção do animais em um aparato de campo aberto, com principal objetivo de analisar se o animal apresenta comportamentos de tentativa de fuga (CRYAN; MOMBÉREAU, 2004), demonstrando talvez uma possível especificidade do RES, onde não houve uma melhora nos comportamentos do tipo ansioso, porém com a melhora nos comportamentos considerados do tipo depressivo (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018).

Estudos também mostraram diminuição do status antioxidante, embora esses resultados sejam menos consistentes. Embora que os efeitos antioxidantes do resveratrol sejam modestos, este polifenol reduz significativamente o estresse oxidativo por meio de seus efeitos na expressão gênica, que incluem a regulação positiva da produção de enzimas antioxidantes e a regulação negativa da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Dois estudos em ratos machos expostos a estresse crônico imprevisível leve mostraram reduções no estresse oxidativo após o tratamento, que também reduziu os sintomas semelhantes aos da depressão. Além disso, a suplementação de resveratrol foi demonstrado

capaz de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α) em modelos animais de depressão (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018).

Em roedores, o resveratrol também demonstrou aumentar a neurotransmissão serotoninérgica no córtex frontal, hipocampo e corpo estriado dos animais, além de aumentar a transmissão de norepinefrina no córtex frontal e hipocampo e de dopamina no córtex frontal e estriado. Nesses animais o resveratrol também diminuiu os níveis das enzimas MAO A e B, que reduzem os níveis de neurotransmissores por meio da oxidação (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018).

Por fim, o tratamento com o resveratrol demonstrou que ele pode reduzir os comportamentos depressivos em camundongos por meio de agentes serotoninérgicos e noradrenérgicos (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018).

6. DISCUSSÃO

A depressão é uma das doenças que mais cresce nos dias de hoje, por definição, a depressão não somente se caracteriza pelo humor depressivo (WHO, 2017), mas também por uma quantidade diversa de sintomas, como alterações de psicomotricidade, de humor e por diversos distúrbios neurodegenerativos e somáticos (ASSUMPCÃO-JUNIOR, 1998).

O transtorno depressivo ainda não é completamente compreendido, porém estudos apontam que a depressão diversas hipóteses que tentam explicar o transtorno depressivo (DEAN; KESHAVAN, 2017). Uma dessas hipóteses é a das monoaminas no desencadeamento da depressão, onde a deficiência das monoaminas (serotonina, norepinefrina e a dopamina) que levaria o paciente a um estado depressivo. Por esse motivo, a maioria dos antidepressivos possuem alguma relação com essas monoaminas, resultando então em um medicamento provavelmente mais eficaz no tratamento desses pacientes (STAHL, 1998).

A redução da neurogênese e da neuroplasticidade, que geralmente ocorre devido a um estresse crônico que afeta o BDNF, sendo então um fator contribuinte para o desenvolvimento do transtorno depressivo (CHAN et al., 2006). A Inflamação pode ser também um contribuinte para a gênese da depressão, com algumas citocinas pró-inflamatórias sendo observadas em alto nível em pacientes deprimidos (FAROOQ et al., 2017)

Já a Hipótese do Estresse Oxidativo de Transtorno Depressivo, diz que o estresse oxidativo aumenta o desequilíbrio na criação de radicais livres e resistência antioxidativa, que resulta em uma maior liberação de ROS (MICHEL; PULSCHEN; THOME, 2012), que são mediadores da peroxidação dos lipídios no cérebro que é um evento importante na patogênese da depressão (SALIM, 2017).

A Hipótese da Depressão Vascular considera que presença de lesões de substância branca do cérebro geralmente desenvolvem comportamentos depressivos, normalmente devido a doenças vasculares, como hipertensão coronária, doença arterial, infarto do miocárdio e demência vascular (ALEXOPOULOS, 2003). Anormalidades no eixo HHA, como alterações nas glândulas adrenais aumentadas, hipercortisolemia e diminuição da supressão do cortisol em resposta à dexametasona podem ser encontradas em pacientes diagnosticados com o Transtorno Depressivo (PRUESSNER et al., 2003).

Nos tratamentos antidepressivos tradicionais, existem algumas drogas que são caracterizadas pelos seus mecanismos de ação (NESTLER et al., 2002), sendo elas denominadas como ADTs (RANG; DALE, 2016), IMAOs e também os medicamentos denominados SSRI (MORENO; SOARES, 1999).

Apesar de eficientes, essas drogas geralmente são acompanhadas de efeitos colaterais não desejados, como: tremores, taquicardia, calafrios e temperatura corporal febril (BOYER; SHANNON, 2005), overdose de serotonina (Síndrome da Serotonina) (FLOCKHART, 2012), sedação, função motora prejudicada, ganho de peso e hipotensão (PERETTI; JUDGE; HINDMARCH, 2000) e até mesmo disfunção sexual (ROSEN; LANE; MENZA, 1999).

Devido a esses fatos, os pesquisadores vêm tentando descobrir alguns compostos capazes de agir contra os sintomas da depressão com um menor risco de efeitos colaterais (NUNES; HALLAK, 2014). Assim, tratamentos antidepressivos alternativos utilizando compostos naturais como a geleia real (GOULD et al., 1999), o ômega 3 (FIGUEIREDO, 2009) e o resveratrol (KURŠVIETIENĖ et al., 2016) para tratamentos antidepressivos têm ocupado papel de destaque nos estudos modernos (NUNES; HALLAK, 2014).

Estudos com o Ômega 3 demonstraram seus efeitos anti-inflamatórios em doenças inflamatórias (SIMOPOULOS, 2002), também é possível observar uma capacidade de diminuir a captação dos neurotransmissores na fenda sináptica e aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda, além do papel regulador sobre os mecanismos neurotróficos (BDNF) (FIGUEIREDO, 2009).

Outro alvo de pesquisas para tratamentos alternativos para transtorno depressivos é a Geleia Real ou 10-hidroxi-trans-2-decenóico (10-HDA), esse composto pode ser responsável pelo aumento da neurogênese (HATTORI et al., 2007), por aumentar a produção de neurotrofinas, como a BDNF (ITO et al., 2003), esse evento pode estar relacionado com a patogênese da depressão (GOULD et al., 1999).

Por fim, o resveratrol também vem sendo alvo de pesquisas relacionadas a tratamentos alternativos para pacientes depressivos (KURŠVIETIENĖ et al., 2016). Entretanto, poucos estudos tratam do resveratrol na depressão em humanos (DAVINELLI et al., 2017), por isso a maioria dos achados estão relacionados a pesquisas que utilizam de modelos animais para estudos desse gênero (NUNES; HALLAK, 2014).

Modelos animais que envolvem testes comportamentais como Consumo de Sacarose, Nado Forçado e o Teste de Suspensão de Cauda foram utilizados em diversos trabalhos científicos (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018). Sendo de diferentes doses de Resveratrol foram utilizadas, entre 10 e 40 mg / kg, apresentando na confirmação dos efeitos do resveratrol semelhantes aos efeitos antidepressivos tradicionais (HURLEY et al., 2014).

Doses de 10, 20 e 30 mg/kg resultaram em um aumento do nível de BDNF, indicando que o resveratrol pode aumentar a atividade dos neurônios, alcançando assim o efeito antidepressivo, sendo que nas análises comportamentais, o resveratrol, também conseguiu reverter o comportamento do tipo depressivo dos animais da pesquisa (GU; CHU; HAN, 2019). Na dosagem entre 15 a 80 mg/kg/dia, de maneira geral, os animais testados apresentaram melhoras a partir do tratamento com resveratrol. Todavia, alguns estudos analisados nessa revisão não demonstraram mudanças ou alterações de comportamento da amostra para o teste de campo aberto (MOORE; BEIDLER; HONG, 2018).

7. CONCLUSÃO

Podemos concluir que a realização de pesquisas para a busca de novos tratamentos alternativos para pacientes com depressão é imprescindível, pois os fármacos tradicionais utilizados comumente nos tratamentos para depressão, apesar de terem efeito terapêutico comprovado, vêm acompanhados de diversos efeitos colaterais, extremamente indesejados.

O uso de substâncias naturais com potencial antidepressivo, como o resveratrol, podem diminuir muito tais efeitos colaterais frente aos antidepressivos clássicos, além de auxiliarem não somente no controle de transtornos psicológicos, mas também trazendo inúmeros benefícios para o organismo dos indivíduos que fazem seu uso com certa frequência.

O resveratrol por suas ações antioxidantes, neuroprotetora, redutora da expressão de mediadores inflamatórios, estimulador da neurogênese e da neuroplasticidade cerebral é um composto a ser seriamente considerado como terapia complementar ou de escolha para o controle de doenças psicológicas, como o caso dos transtornos de humor, onde a depressão maior se encaixa.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. **Porto Alegre: Artmed**, 2014.
- ALEXOPOULOS, George S. et al. 'Vascular depression'hypothesis. **Archives of general psychiatry**, v. 54, n. 10, p. 915-922, 1997.
- ALEXOPOULOS, George S. Vascular disease, depression, and dementia. 2003.
- ARANCIO, Ottavio; CHAO, Moses V. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. **Current opinion in neurobiology**, v. 17, n. 3, p. 325-330, 2007.
- ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B. Tristeza e depressão: diagnóstico diferencial. **Pediatria Moderna**, v. 34, n. 3, p. 126-130, 1998.
- BAUR, Joseph A.; SINCLAIR, David A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature reviews Drug discovery**, v. 5, n. 6, p. 493-506, 2006.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurociências: Desvendando o sistema nervoso. 2ª ed. **Porto Alegre: Artmed**, 2002.
- BERRIDGE, Craig W.; WATERHOUSE, Barry D. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. **Brain research reviews**, v. 42, n. 1, p. 33-84, 2003.
- BOUWER, C. D.; HARVEY, B. H. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. **International clinical psychopharmacology**, v. 11, n. 4, p. 273-278, 1996.
- BOYER, Edward W.; SHANNON, Michael. The serotonin syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1112-1120, 2005.
- BURYANOVSKYY, Leonid et al. Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol. **Biochemistry**, v. 43, n. 36, p. 11417-11426, 2004.
- CAPONI, S. Uma análise epistemológica do diagnóstico de depressão. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental/Brazilian Journal of Mental Health**. 1, ago. 2011
- CASTREN, Eero. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. **Current opinion in pharmacology**, v. 4, n. 1, p. 58-64, 2004.

- CERQUEIRA, João J. et al. Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 34, p. 7792-7800, 2005.
- CHALON, Sylvie. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 75, n. 4-5, p. 259-269, 2006.
- CHAN, J. P. et al. Examination of behavioral deficits triggered by targeting BDNF in fetal or postnatal brains of mice. **Neuroscience**, v. 142, n. 1, p. 49-58, 2006.
- COUTINHO, M.E.M. et al. Aspectos biológicos e psicossociais da depressão relacionado ao gênero feminino. **Rev. Bras. Neurol. e Psiquiatr.** v.19, n. 1, p.49-57, 2015.
- CRYAN, John F.; MOMBÉREAU, Cedric. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. **Molecular psychiatry**, v. 9, n. 4, p. 326-357, 2004.
- DAVINELLI, Sergio et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. **Maturitas**, v. 96, p. 77-83, 2017.
- DEAN, Jason; KESHAVAN, Matcheri. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian journal of psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.
- DJOUADI, Assia; LANEZ, Touhami. Square wave voltammetry peak separation of long chain polyunsaturated fatty acids of oil rich with tocopherols. **Int. J. ChemTech Res**, v. 7, p. 1938-1942, 2015.
- DREVETS, Wayne C. et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 10, p. 1375-1387, 1999.
- ESHEL, Neir et al. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. **Nature neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 479-486, 2016.
- FAROOQ, Rai Khalid et al. Role of inflammatory cytokines in depression: focus on interleukin-1 β . **Biomedical reports**, v. 6, n. 1, p. 15-20, 2017.
- FEIGHNER, John P. Mechanism of action of antidepressant medications. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. 4, p. 4-13, 1999.

FERGUSON, James M. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. **Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry**, v. 3, n. 1, p. 22, 2001.

FIGUEIREDO, Rute Milene da Silva. Influência do Ômega 3 na Depressão: Monografia: The Influence of Omega 3 on Depression. 2009.

FLOCKHART, David A. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 73, n. suppl 1, p. 0-0, 2012.

FRÉMONT, Lucie. Biological effects of resveratrol. **Life sciences**, v. 66, n. 8, p. 663-673, 2000.

GALINIAK, Sabina; AEBISHER, David; BARTUSIK-AEBISHER, Dorota. Health benefits of resveratrol administration. **Acta biochimica polonica**, v. 66, n. 1, p. 13-21, 2019.

GE, Jin-Fang et al. Resveratrol ameliorates the anxiety-and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/ β -catenin pathway. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, p. 44, 2016.

GEA, Alfredo et al. Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PREDIMED study. **BMC medicine**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2013.

GOULD, Elizabeth et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. **Science**, v. 286, n. 5439, p. 548-552, 1999.

GU, Zheng; CHU, Liujie; HAN, Yaqiong. Therapeutic effect of resveratrol on mice with depression. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 17, n. 4, p. 3061-3064, 2019.

HATTORI, Noriko et al. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. **Biomedical research**, v. 28, n. 5, p. 261-266, 2007.

HURLEY, Laura L. et al. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. **Behavioural brain research**, v. 268, p. 1-7, 2014.

ITO, Hisanori et al. Neurotrophins facilitate neuronal differentiation of cultured neural stem cells via induction of mRNA expression of basic helix-loop-helix transcription factors Mash1 and Math1. **Journal of neuroscience research**, v. 71, n. 5, p. 648-658, 2003.

ITO, Satoru et al. Antidepressant-like activity of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, a unique unsaturated fatty acid of royal jelly, in stress-inducible depression-like mouse model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

JURUENA, Mario F.; CLEARE, Anthony J.; PARIANTE, Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 26, p. 189-201, 2004.

KALGUTKAR, Amit S. et al. Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. **Chemical research in toxicology**, v. 14, n. 9, p. 1139-1162, 2001.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). Farmacologia básica e clínica. 13 ed. **Porto Alegre: McGraw-Hill**, 2017.

KING, Robert E.; BOMSER, Joshua A.; MIN, David B. Bioactivity of resveratrol. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 5, n. 3, p. 65-70, 2006.

KUNUGI, Hiroshi; MOHAMMED ALI, Amira. Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: from animal models to humans. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4662, 2019.

KURŠVIETIENĖ, Lolita et al. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. **Medicina**, v. 52, n. 3, p. 148-155, 2016.

LIGUORI, Ilaria et al. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical interventions in aging**, v. 13, p. 757, 2018.

LIVINGSTON, Martin G.; LIVINGSTON, Hilary M. Monoamine oxidase inhibitors. **Drug safety**, v. 14, n. 4, p. 219-227, 1996.

MALISON, Robert T. et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. **Biological psychiatry**, v. 44, n. 11, p. 1090-1098, 1998.

MARIA MICHEL, Tanja; PULSCHEN, Dietrich; THOME, Johannes. The role of oxidative stress in depressive disorders. **Current pharmaceutical design**, v. 18, n. 36, p. 5890-5899, 2012.

MATHERS, Colin D.; LONCAR, Dejan. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS medicine**, v. 3, n. 11, p. 442, 2006.

MICHEL, T. M. et al. Cu, Zn-and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. **Journal of Neural Transmission**, v. 111, n. 9, p. 1191-1201, 2004.

MOORE, Alyssa; BEIDLER, Joshua; HONG, Mee Young. Resveratrol and depression in animal models: a systematic review of the biological mechanisms. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2197, 2018.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

NESTLER, Eric J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002.

NUNES, EMERSON ARCOVERDE; HALLAK, JAIME EDUARDO CECÍLIO. Modelos animais em psiquiatria: avanços e desafios. **Rev. latinoam. psicopatol. fundam.**, São Paulo , v. 17, n. 3, p. 528-543, set. 2014 .

PERETTI, SJRHI; JUDGE, R.; HINDMARCH, I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 101, p. 17-25, 2000.

PERITO, Maria Eugênia Sampaio; FORTUNATO, Jucélia Jeremias. Marcadores Biológicos da Depressão:: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. **Revista Neurociencias**, v. 20, n. 4, p. 597-603, 2012.

PIFFERI, Fabien et al. (n-3) polyunsaturated fatty acid deficiency reduces the expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats. **The Journal of nutrition**, v. 135, n. 9, p. 2241-2246, 2005.

PINHEIRO, Daniele Maria Lopes et al. Resveratrol decreases the expression of genes involved in inflammation through transcriptional regulation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 130, p. 8-22, 2019.

PRUESSNER, Marita et al. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 1, p. 92-99, 2003.

RANG, H.P; DALE, M.M. Farmacologia. **Editora Elsevier**, 8ª edição, 2016.

REGE, Shraddha D. et al. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 6, p. 218, 2014.

ROSEN, Raymond C.; LANE, Roger M.; MENZA, Matthew. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 19, n. 1, p. 67-85, 1999.

SALIM, Samina. Oxidative stress and the central nervous system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201-205, 2017.

SCAPAGNINI, Giovanni et al. Antioxidants as antidepressants. **CNS drugs**, v. 26, n. 6, p. 477-490, 2012. (ROSEN; LANE; MENZA, 1999)

SCHNEIDER, Joanne; PATTERSON, Mary; JIMENEZ, Xavier F. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic journal of medicine*, v. 86, n. 12, p. 807-814, 2019.

SHARMA, Chhavi; SUHALKA, Pooja; BHATNAGAR, Maheep. Curcumin and resveratrol rescue cortical–hippocampal system from chronic fluoride-induced neurodegeneration and enhance memory retrieval. **International Journal of Neuroscience**, v. 128, n. 11, p. 1007-1021, 2018.

SIMOPOULOS, Artemis P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 56, n. 8, p. 365-379, 2002.

STAHL, Stephen M. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 4, p. 5-14, 1998.

STAHL, Stephen M.; FELKER, Angela. Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. **CNS spectrums**, v. 13, n. 10, p. 855-871, 2008.

TAYLOR, Warren D.; AIZENSTEIN, Howard J.; ALEXOPOULOS, George S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 9, p. 963-974, 2013.

VINOD, K. Yaragudri et al. Dysfunction in fatty acid amide hydrolase is associated with depressive-like behavior in Wistar Kyoto rats. **PLoS one**, v. 7, n. 5, p. e36743, 2012.

WIGHTMAN, Emma L. et al. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 9, p. 1427-1437, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Promoting mental health: Concepts, emerging evidence, practice: Summary report. **World Health Organization**, 2004.

WU, Ruei-Er et al. Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 4689-4702, 2013.

YOUSEFI, Behnam et al. Hydroxy decenoic acid down regulates gtfB and gtfC expression and prevents *Streptococcus mutans* adherence to the cell surfaces. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2012.