FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

MONOTERPENOS COM POTENCIAL ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

FRANCIELY DA COSTA ALVES

Campina Grande

2022

FRANCIELY DA COSTA ALVES

MONOTERPENOS COM POTENCIAL ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado com requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Me. Pablo Rayff da Silva

Campina Grande

2022

FRANCIELY DA COSTA ALVES

MONOTERPENOS COM POTENCIAL ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 07 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Pablo Rayff da Silva

Prof. Me. Pablo Rayff da Silva

(Orientador - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jessica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Maria Elaine Cristina Araruna

Profª. Drª. Maria Elaine Cristina Araruna

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ser a minha força, minha coragem, meu refúgio e o meu descanso em todos os momentos. Sou grata a Ele por chegar até aqui e por sentir a sua presença em toda a minha trajetória, me guiando e me direcionando a seguir sempre em frente em busca dos meus sonhos, sem seu amor, eu nada seria.

Agradeço a minha mãe, Sandra, que não mediu esforços para me ajudar a concretizar meus sonhos. Saiba que a senhora é minha luz, minha inspiração e o meu alicerce. Obrigada por sempre estar ao meu lado, me incentivando e se esforçando ao máximo para que fosse possível chegar ao fim dessa caminhada.

Ao meu pai, Francisco (Em memória), que mesmo não estando presente fisicamente comigo, sempre se fez presente em meu coração. Obrigada por todos os ensinamentos que o senhor deixou, pois, eles me tornaram a pessoa que sou hoje. Sinto muito a sua falta, espero que esteja orgulhoso de mim daí de cima.

Ao meu padastro, Ivanildo, que durante essa caminhada me fortaleceu com palavras de incentivo, que me ajudaram a finalizar esse sonho, meu muito obrigado por tudo.

Aos meus irmãos, Hellyton e Francikely por todo incentivo, por toda ajuda e cuidado a mim direcionado durante a minha graduação. Obrigada por sempre estarem comigo.

Ao meu noivo, Elder, por todo apoio durante essa jornada. Por ser um dos meus maiores incentivadores, obrigada por nunca ter me deixado desistir e por sempre estar ao meu lado.

Aos meus tios, primos, familiares e amigos por se alegrarem-se com o meu sucesso, em especial a minha tia, Jeruza, a quem me acolhe como filha e vibra com cada conquista minha.

Aos meus amigos de turma por compartilharem comigo momentos de conversa, estudo e distração. Em especial agradeço as minhas amigas, Nathália e Janine, pessoas especiais que Deus colocou em minha vida e que para sempre levarei em meu coração.

Agradeço ao meu orientador Pablo pela paciência e auxilio na elaboração desse trabalho, como também na sua contribuição na minha formação profissional. Pessoa ímpar, pelo qual tenho e terei sempre uma grande admiração. À você toda a minha gratidão.

Por fim, agradeço a Faculdade Rebouças, professores e todos os demais funcionários, que me ajudaram direta ou indiretamente a concluir essa caminhada, que depois de muitas renúncias e dias lutas chega ao fim com o sentimento de dever cumprido.

RESUMO

A depressão é uma das doenças mais prevalente e incapacitante a nível mundial, caracterizada por recorrentes episódios depressivos com perfil debilitante que influencia a qualidade de vida. Sua ocorrência inclui fatores de riscos genéticos, imunológicos e ambientais. O tratamento convencional apesar de eficaz exibe limitações como refratariedade ao tratamento e efeitos colaterais, sendo assim, tem-se a necessidade do desenvolvimento de novos agentes psicofarmacológicos com rápido início de ação e com menos efeitos adversos. As plantas medicinais e seus metabólitos secundários estão em crescente interesse na investigação de novos ativos, dentre esses, os óleos essencias, cujos constituintes a exemplo dos monoterpenos, apresentam diversas atividades farmacológicas, inclusive, antidepressiva. Diante disso, esta pesquisa tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos monoterpenos com potencial farmacológico antidepressivo-símile, abordando suas propriedades e efeitos biológicos. O estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura de caráter qualitativo, a partir de um levantamento de artigos nas bases de dados eletrônicas: Google Scholar, Science Direct e PUBMED. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2013 a 2022 nos idiomas português e inglês, artigos originais e disponíveis que apresentavam experimentos *in vivo* e *in silico.* Os publicados anteriormente ao ano de 2013 foram excluídos, assim como aqueles não publicados em periódicos científicos, teses, monografias, editoriais, manuais e artigos repetidos. Os descritores utilizados foram: Depressão; Óleos essenciais; Compostos fitoquímicos; Sistema nervoso central. Nesta revisão, 14 monoterpenos apresentaram possível efeito antidepressivo-símile. Sobre o mecanismo de ação, descreveu-se a possível interação com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos, glutamatérgicos, gabaérgicos e endocanabinóides, além de modulação do perfil neuroinflamatórios, hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sistema neurotrófico e vias envolvidas na neuroplasticidade. Sendo assim, conclui-se que os monoterpenos citados demonstraram atividade antidepressiva por diversos mecanismos já descritos nas bases neuroquímicas da TDM, o que os tornam potenciais candidatos a medicamentos antidepressivos, com eficácia preservada e melhores perfis de segurança.

Palavras-chave: transtornos de depressão; óleos essenciais; compostos fitoquímicos; sistema nervoso central.

ABSTRACT

Depression is one of the most prevalent and disabling diseases worldwide, characterized by recurrent depressive episodes with a debilitating profile that influences the quality of life. Its occurrence includes genetic, immunological, and environmental risk factors. Conventional although effective treatment exhibits limitations such as refractoriness to treatment and side effects, so there is a need for the development of new psychopharmacological agents with rapid onset of action and with fewer adverse effects. Medicinal plants and their secondary metabolites are of increasing interest in the investigation of new assets, among these, essential oils, whose constituents, like monoterpenes, present several pharmacological activities, including antidepressants. Therefore, this research aims to conduct a bibliographic survey about monoterpenes with antidepressant-like pharmacological potential, addressing their biological properties and effects. The study is a narrative review of qualitative literature, based on a survey of articles in electronic databases: Google Scholar, Science Direct, and PUBMED. Inclusion criteria were studies published between 2013 and 2022 in Portuguese and English, original and available articles that presented in vivo and silico experiments. Those published before 2013 were excluded, as well as those not published in scientific journals, theses, monographs, editorials, manuals, and repeated articles. The descriptors used were: Depression; Essential oils; Phytochemical compounds; Central nervous system. In this review, 14 monoterpenes showed a possible antidepressant-like effect. On the mechanism of action, the possible interaction with dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, glutamatergic, gabaergic, and endocannabinoid systems was described, in addition to modulation of the neuroinflammatory profile, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), neurotrophic system and pathways involved in neuroplasticity. Thus, it is concluded that the monoterpenes mentioned demonstrated antidepressant activity by several mechanisms already described in the neurochemical bases of DMD, which make them potential candidates for antidepressant drugs, with preserved efficacy and better safety profiles.

Keywords: depression disorders; essential oils; phytochemical compounds; central nervous system.

ABREVIATURAS E SIGLAS

TDM – Transtorno Depressivo Maior

OMS - Organização Mundial de Saúde

5-HT – Serotonina

NE – Noradrenalina

DA – Dopamina

TPH - Enzima triptofano-5-hidroxilase

AMPc - Monofosfato cíclico de adenosina

MAO – Monoaminooxidase

IMAO – Inibidores da monoamina oxidase

ISRS – Inibidor seletivo da receptação de serotonina

IRSR - Inibidor da receptação de serotonina e norepinefrina

ATC– Antidepressivos tricíclicos

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

HPA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

NMDA – N-metil-D-aspartato

AMPA - Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiônico

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina-8

IL-1β - Interleucina 1β

OEs – Óleos essências

PI3K - Via fosfatidilinositol 3-quinase

Akt - Proteína quinase B

Nrf2 - Fator nuclear E2 relacionado ao fator 2

HO-1 - Heme oxigenase-1

ONn - Óxido nítrico neuronal

GCs - Guanilato ciclase solúvel

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 METODOLOGIA DA PESQUISA 12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 12
3.1 Aspectos epidemiológicos e etiológicos 12
3.2 Fisiopatologia da depressão 14
3.2.1 Teoria Monoaminérgica 14
3.2.2 Teoria da desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal – HPA, estresse oxidativo e neuroinflamação. 16
3.3 Terapia farmacológica convencional 20
3.4 Óleos essenciais e monoterpenos 21
3.4.1 Óleos essenciais 21
3.4.2 Monoterpenos 22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 23
4.1Envolvimento com os níveis de monoaminas (5-HT, NE e DA) 26
4.2 Envolvimento com a neuroinflamação e eixo HPA 30
4.3 Envolvimento com os níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro Hipocampal 33
4.4 Envolvimento com os níveis glutamato e GABA 34
4.5 Envolvimento com o sistema endocanabinóide 36
4.6 Envolvimento com os níveis de óxido nítrico neuronal e guanilato ciclase solúvel 36
4.7 Envolvimento na neuroplasticidade sináptica 37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 38
REFERÊNCIAS 40

1 INTRODUÇÃO

A depressão é considerada como uma das doenças mais prevalente e incapacitante a nível mundial (HAYLEY; HAKIM; ALBERT, 2021; SILVA et al., 2022b). Estima-se que cerca de 4,4% da população, ou seja, cerca de 300 milhões de pessoas sofram com a doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Como exemplo de fatores externos para a ocorrência da depressão, no período pandêmico de COVID-19, a saúde mental foi afetada e entre os fatores de risco para o suicídio se encontrou a depressão, que apresentou um aumento de 25% na prevalência global na pandemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017, 2022).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a principal forma de depressão e é caracterizada por recorrentes episódios depressivos, sendo uma doença debilitante que influencia a qualidade de vida, provocando alterações importantes no humor, nas relações familiares e sociais (MALHI; MANN, 2018; TUINSTRA et al., 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Dentre os principais sintomas do TDM, têm-se os episódios de profunda tristeza, pensamentos pessimistas, sentimento de culpa, redução de interesses, falta de energia e prazer, disfunções no sono e apetite (SILVA et al., 2022b).

A ocorrência da doença inclui fatores de riscos genéticos, imunológicos e ambientais (DAI et al., 2022). Logo, o TDM é associado a uma base biológica complexa e heterogênea. Com isso, além dos fatores comportamentais, compreende-se que mecanismos biológicos como a resposta inflamatória, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, disfunções no sistema monoaminérgico, desequilíbrio dos sistemas nervosos simpáticos e parassimpático estão envolvidos no desenvolvimento da depressão (ERJAVEC et al., 2021).

Nesse contexto, o tratamento da depressão visa atingir três níveis: resposta, remissão e recuperação (RAMANUJ et al., 2019). Deste modo, o tratamento convencional é útil no alívio dos sintomas, assim auxilia na melhora da qualidade de vida (SARTORI; SINGEWALD, 2019). Porém, apesar de eficazes, o uso exibe limitações (DAI et al., 2022).

Uma vez que, os efeitos terapêuticos dos antidepressivos aparecem em apenas um terço dos pacientes e em menor número atinge a total remissão da doença

(DAI et al., 2022). Outras limitações são: o uso abusivo de drogas, retardo do efeito terapêutico, dependência e tolerância (LIMA et al., 2021). Além disso, efeitos adversos tornam o seu uso limitado, como cardiotoxicidade, distúrbios do sono, náusea, vômitos e ganho de peso (GHOSH et al., 2021).

Na tentativa de contornar essas limitações, a busca de alternativas mais seguras e eficazes é bastante urgente. Logo, existe a necessidade do desenvolvimento de novos agentes psicofarmacológicos com rápido início de ação e com menos efeitos adversos (GHOSH et al., 2021). As plantas medicinais e substâncias isoladas das mesmas estão em crescente interesse na investigação de substâncias com propriedades antidepressivas (DAI et al., 2022).

Os produtos naturais são ricos em compostos bioativos que possuem uma diversidade estrutural e extensos efeitos farmacológicos, desempenhando um papel importante e indispensável na prevenção e tratamento de transtornos mentais, logo, podem ser empregados no tratamento do TDM (DAI et al., 2022). Dentre esses ativos, os óleos essenciais (OEs) e seus constituintes exibem diferentes atividades farmacológicas, destas, o efeito antidepressivo (LIMA et al., 2021).

Os OEs são substâncias odoríferas, sendo compostos naturais que se constituem por uma mistura de substâncias voláteis, aromáticas e concentradas, sendo majoritariamente constituídas por monoterpenóides, sesquiterpenóides, benzenoides, fenilpropanóides e outros componentes voláteis (MACHADO; JUNIOR, 2011). Os OEs exercem um efeito farmacológico ao penetrar no corpo por via oral, dérmica e olfativa (SANTOS; NASCIMENTO; MOTA, 2022).

Dentre os constituintes dos OE, os monoterpenos estão entre os terpenos mais importantes e predominantes, constituídos de duas unidades isoprênicas e com baixo peso molecular (SIMÕES et al., 2017). Essa propriedade físico-química, juntamente com a alta lipofilia a tornam interessante na modulação de vias do sistema nervoso central frente a processos fisiopatológicos. Diante dessa problemática, essa pesquisa teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos principais monoterpenos com potencial farmacológico antidepressivo, investigado na pesquisa pré-clínica, abordando suas propriedades farmacológicas e potenciais mecanismos de ação.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, a qual teve como principal fundamento a identificação de monoterpenos com potencial biológico para o tratamento da depressão, a partir de um levantamento de artigos extraídos nas bases de dados eletrônicas, sendo elas: Google Scholar, Science Direct e PUBMED. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2013 a 2022 por haver uma crescente evolução das pesquisas com monoterpenos com atividade antidepressiva, nos idiomas português e inglês, artigos originais e disponíveis que apresentavam experimentos *in vivo* e *in silico* que respondessem ao objetivo da pesquisa. Os artigos publicados anteriormente ao ano de 2013 foram excluídos da revisão, assim como aqueles não publicados em periódicos científicos, teses, monografias, editoriais, manuais, artigos repetidos e os que não atendiam ao objetivo da pesquisa. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: Depressão; Óleos essenciais; Compostos Fitoquímicos; Monoterpenos; Sistema nervoso central. Os descritores foram utilizados tanto no idioma português, como seus análogos em inglês.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Aspectos epidemiológicos e etiológicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera-se que 1 em cada 4 famílias no mundo pode apresentar ao menos um membro familiar com o diagnóstico de alguma doença mental (BENJAMIN J. SADOCK; VIRGINIA A. SADOCK; PEDRO RUIZ, 2017). O mais prevalente mundialmente é o TDM, sendo considerado como um problema de saúde pública (HAYLEY; HAKIM; ALBERT, 2021). No Brasil, dentre os transtornos mentais com maior incidência, se encontra os transtornos depressivos como a maior carga de doença (35,0%) (BONADIMAN et al., 2017). Estimando que cerca de 15,8% da população brasileira sofra com algum subtipo de depressão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No período pandêmico do COVID-19, estima-se que houve um adicional de 53,2milhões (44,8 a 62,9) de casos de transtornos depressivo em todo mundo, confirmando um aumento de 27,6% devido a pandemia de COVID-19 (SANTOMAURO

et al., 2021). Estudos de rastreamento mostraram que 53% das pessoas apresentaram algum distúrbio psiquiátrico devido às medidas de distanciamento social e as taxas de infecção, sendo associadas ao aumento da prevalência do TDM (PIEH et al., 2021). Da mesma forma, no Brasil, verificou-se que 70% dos pacientes apresentavam sintomas depressivos na pandemia (GOULARTE et al., 2021). Além disso, foi estimado que as mulheres foram mais afetadas do que os homens, assim como pessoas mais jovens (SANTOMAURO et al., 2021).

De acordo com a OMS, em 2021, a depressão acometeu uma estimativa de 3,8% da população, incluindo 5,0% entre adultos e 5,7% entre adultos com mais de 60 anos de idade. Estima-se que as mulheres são as mais afetadas pela depressão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Dados do IBGE coletados em 2019 a respeito da prevalência do diagnóstico da depressão no Brasil entre pessoas com 18 anos ou mais mostram que 14,7% acometem mulheres e 5,9% homens (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020). A sua prevalência varia de acordo com as diferenças culturais, gênero e idade (PEREZ-CABALLERO et al., 2019). A respeito das ideações suicidas, de acordo com a OMS em 2019, cerca de 703 mil pacientes cometeram suicídio, sendo assim a quarta principal causa de morte entre pessoas com idade de 15 a 29 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Por ser uma doença multifatorial, a depressão envolve a relação entre o meio ambiente, predisposições genéticas e eventos que ocorrem ao longo da vida (FILHO et al., 2021). A sua etiologia ainda é alvo de estudos, porém fatores como disfunções sociais, psicológicas e biológicas são associados à causa da TDM, pois acontecem devido a soma de fatores internos e externos que desencadeiam alterações neuropsicológicas no sistema nervoso central. Deste modo, indivíduos que sofreram eventos estressantes como perdas, traumas, luto e pessoas que fazem o uso de cigarros, álcool e drogas estão dentro do grupo de pessoas mais susceptíveis a desenvolver a depressão (FILHO et al., 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b)

3.2 Fisiopatologia da depressão

3.2.1 Teoria Monoaminérgica

De acordo com a hipótese das aminas biogênicas cerebrais, sabe-se que a redução dos níveis dos neurotransmissores noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) no cérebro desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão (WELLS et al., 2015). Essas substâncias estão relacionadas com os processos envolvidos na regulação do humor, logo, sintomas característicos da depressão, a exemplo da anedonia e baixa motivação estão relacionados com o mau funcionamento desses neurotransmissores (ALMEIDA et al., 2020).

A sinalização anormal desses neurotransmissores mediante as disfunções nesse sistema afetam a homeostase cerebral, podendo acontecer devido a falhas na produção das monoaminas ou através de defeitos que levam a sua destruição ou a não alcançar o neurônio pós-sináptico (RAMSAY; DE DEURWAERDÈRE; DI GIOVANNI, 2016). Estudos clínicos e pré-clínicos demonstram que a depressão acontece devido à diminuição da densidade de receptores de 5-HT e de NE no córtex pré-frontal e nas estruturas límbicas ocorre um aumento dos níveis de monoamina oxidase, que é a enzima responsável pela degradação dos neurotransmissores, sendo um dos prováveis mecanismos associados a essas condições no cérebro de pacientes deprimidos (MALETIC; RAISON, 2009).

Essa teoria foi apoiada mediante a descoberta de que antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina e os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) melhoram a transmissão neural (MALHI; MANN, 2018). Esses medicamentos (Figura 1) aumentam a biodisponibilidade dos neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica, por mecanismos como a inibição da suas recaptações ou através da inibição da enzima responsável pela degradação desses neurotransmissores (PEREZ-CABALLERO et al., 2019).

Por outro lado, existem ainda anomalias genéticas na neurotransmissão das monoaminas (DEAN; KESHAVAN, 2017). Uma vez que, o aumento na transcrição gênica de proteínas responsáveis pelo o transporte e recaptação dos neurotrans-

missores, provocam a diminuição destes, contribuindo para o desenvolvimento do TDM (BRISTOW et al., 2021).

As alterações pós-sinápticas relacionadas com a sensibilidade do receptor também estão associadas ao TDM. Deste modo, estudos demonstram que a dessensibilização ou a desregulação dos receptores de NA ou da 5-HT podem influenciar a eclosão do efeito dos fármacos antidepressivos (WELLS et al., 2015).

A falha ao nível da regulação homeostática do sistema dos neurotransmissores é uma das causas da patologia (WELLS et al., 2015). Porém, está teoria não é suficiente devido à variabilidade dos episódios depressivos, além da diferença das respostas nos pacientes depressivos e devido a sua demora ao início da percepção dos efeitos farmacológicos (MALHI; MANN, 2018).

Figura 1. Atividade dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica e deflagração dos mecanismos da depressão.

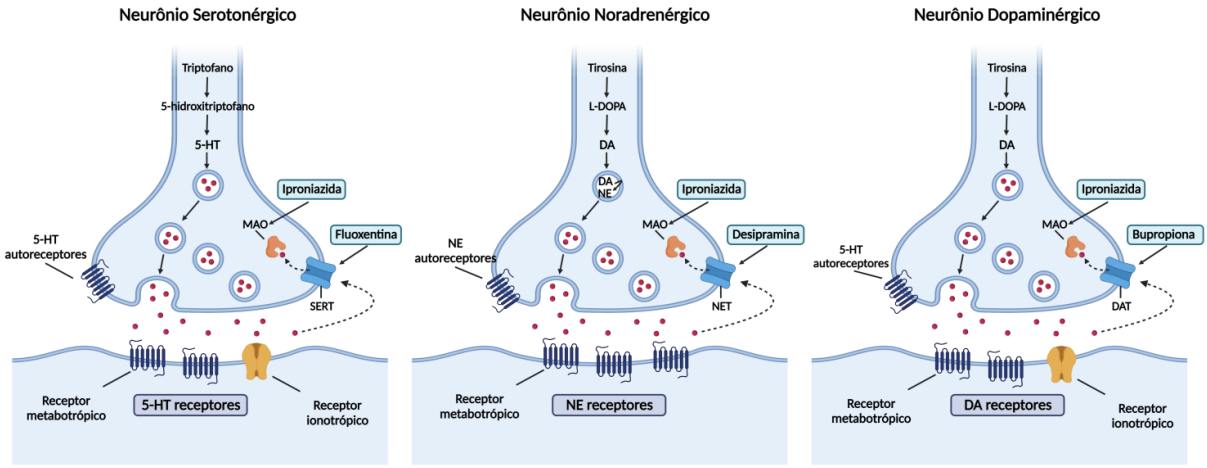


Figura 1. Na depressão, a concentração das monoaminas na fenda sináptica está diminuída. Porém, inibidores da monoamina oxidase (iMAO) e agentes farmacológicos seletivos que atuam em cada transportador de monoaminas são mostrados. O bloqueio dos sítios de receptação e a inibição da MAO eleva a disponibilidade dos neurotransmissores, provocando a ativação dos seus receptores pós-sinápticos, revertendo o quadro depressivo. MAO – Enzima monoamina oxidase; DA - dopamina; L-DOPA - L-3,4-di-hidroxifenilalanina; DAT - transportador de dopamina; 5-HT- 5-hidroxitriptamina; NA - noradrenalina; NET – transportador de noradrenalina; SERT - transportador de 5-HT. **Fonte:** adaptado de Torres, Gainetdinov e Caron, 2003; Pitsillou, et al. 2020. Criado pelo Biorrender (2022).

3.2.2 Teoria da desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal – HPA, estresse oxidativo e neuroinflamação.

O desenvolvimento da TDM tem como risco a exposição a fatores estressantes. Um importante indicador de estresse psicossocial é a ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), sendo marca registrada da resposta ao estresse humano, além disso, essa exposição contínua pode resultar em um desequilíbrio homeostático nas funções neuroendócrinas, provocando alterações no sistema nervoso central, como na sinalização serotoninérgica, de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático e respostas inflamatórias no organismo, seja no cérebro ou no sistema nervoso no periférico (IOB; KIRSCHBAUM; STEPTOE, 2019; TAFET; NEMEROFF, 2016).

Mediante um evento estressante, o hipotálamo libera o hormônio fator liberador da corticotrofina (CRH), que é transportado para a hipófise anterior, onde estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez irá atuar na biossíntese de glicocorticoides na glândula adrenal, como o cortisol e outros hormônios (Figura 2)(VILELA; JURUENA, 2014). Em pacientes com TDM, verifica-se que a desregulação do eixo HPA provoca a hipersecreção do CRH e de cortisol, mecanismos de feedback de glicocorticoides disfuncionais, supressão inadequada do eixo HPA em resposta à administração exógena de glicocorticóides e sinalização prejudicada do receptor de corticosteroides (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018)

A exposição a agentes estressores também irá provocar a ativação dos processos inflamatórios que levam ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, entre elas a Interleucina 6 (IL-6) e fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), além dos seus receptores, provocando ampliação da reatividade do eixo HPA e uma diminuição da disponibilidade de serotonina (DANTZER et al., 2008; MILLER; MALETIC; RAISON, 2009). Deste modo, a ativação do sistema imune inato por consequência da secreção anormal de citocinas está relacionada com o desenvolvimento do TDM, pois a inflamação pode regular as funções cerebrais, incluindo sistemas de neurotransmissores, funções neuroendócrinas, plasticidade sinápticas e os circuitos neurais do humor (NUNES, et al. 2013).

A inflamação e os processos oxidativos mitocondriais provocam o surgimento de espécies altamente reativas quimicamente, definidas como radicais livres (BAJPAI, et al. 2014). Perturbações estruturais e funcionais na estrutura cerebral têm o estresse oxidativo como uma das principais causas, pois o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio e a exaustão das defesas antioxidantes foram correlacionados com a patogênese e progressão do TDM (BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020).

Na fisiopatologia da depressão, as espécies reativas de oxigênio possuem um papel ativo através de mecanismos como dano tecidual, inflamação e neurodegeneração, além de mecanismos autoimunes gerado por dano tecidual e apoptose (BAJPAI, et al. 2014). Estudos demonstram que o aumento de espécies reativas de oxigênio modula os feedbacks no eixo HPA, como também alteram o GABA e a transmissão serotoninérgica, logo a ativação do eixo HPA provoca um aumento no estresse oxidativo, consequentemente a esse aumento ocorre à ativação das vias de sinalização pró-inflamatórias contribuindo também para a patogênese da depressão (BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020).

Figura 2: Ativação do eixo HPA e desencadeamento dos processos neuroinflamatórios.

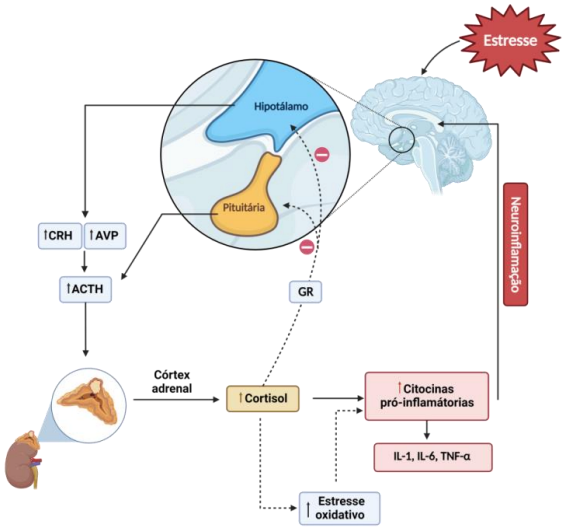


Figura 2. A ativação do eixo HPA ocasionada pelo estresse crônico induz a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, estimulando a liberação de adrenocorcotropina (ACTH) pela pituitária, atuando na biossíntese de glicocorticoides, como o cortisol pelo córtex adrenal. Os glico-

corticoides liberados atuam na atividade de feedback negativo por meio da ativação de receptores de glicocorticoide (GR) no núcleo paraventricular do hipotálamo e pituitária anterior. Com os níveis elevados de cortisol, ocorre o aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), IL-1β e interferons (IFNS)), sendo produzidas na micróglia. Além disso, a elevação do cortisol também provoca um aumento no estresse oxidativo, resultando também na ativação das vias de sinalização pró-inflamatórias, causando neuroinflamação. Também se relaciona a hipersecreção do cortisol com a diminuição da síntese de serotonina, sendo este também um fator contribuinte para o desenvolvimento da depressão. **Fonte:** autoria, criado pelo Biorrender (2022).

A neurogênese em indivíduos adultos envolve a geração de neurônios inteiramente novos e conexões neuronais no giro denteado do hipocampo e na área subventricular dos ventrículos laterais (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018). Entretanto, em condições patológicas como a depressão, ocorre a perda de volume de estruturas responsáveis pelo processamento das emoções, sendo explicada devido a perda neuronal, seja pela apoptose ou pela diminuição da neurogênese, além de outros possíveis mecanismos como a perda de volume neuronal ou a redução do tecido da glia (VIDEBECH; RAVNKILDE, 2004).

Portanto, as vias de sinalização celular responsáveis pela regulação da neuroplasticidade e sobrevivência das células, assim como na diminuição dos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) estão possivelmente envolvidos na fisiopatologia do TDM, logo uma falta ou redução na capacidade de neurogênese provoca a depressão (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018; SANTOS; STREIT, 2014).

Os fatores de estresse agudo possuem ligação com o surgimento do TDM (SILVA; VICENTE; VALDIVIA, 2015). Neste contexto, o BDNF definido como um peptídeo que atua na sobrevivência neuronal, manutenção, neuroplasticidade e apoptose estando intimamente envolvido com funções emocionais e cognitivas, possuindo papel essencial na regulação da plasticidade sináptica (SANTOS et al., 2021). O BDNF é expresso no sistema nervoso central e periférico, em especial no hipocampo, córtex e amigdala (SYAFRITA et al., 2020).

A diminuição da expressão do BDNF relaciona-se com a gravidade da depressão (SANTOS et al., 2021). Estudos demonstram que o nível sérico de BDNF e a redução do volume do hipocampo (Figura 3) foram relacionados com os distúrbios neuropsiquiátricos, deste modo o baixo nível de BDNF está correlacionado com a

redução da neurogênese, formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular, podendo ser considerada como a causa da depressão (SYAFRITA et al., 2020).

Tendo em vista a diminuição dos níveis de BDNF com a ocorrência da depressão, dados demonstram que o uso de medicamentos antidepressivos aumenta a quantidade desse peptídeo no hipocampo, logo se utilizado de forma crônica e dentro da faixa terapêutica, estes medicamentos restabelecem a plasticidade neuronal. Foi identificado em estudos que o nível de BDNF sérico subiu consideravelmente em pacientes com TDM que realizaram o tratamento com antidepressivos (SANTOS et al., 2021).

Figura 3: Mecanismos neurotróficos envolvidos na fisiopatologia da depressão.

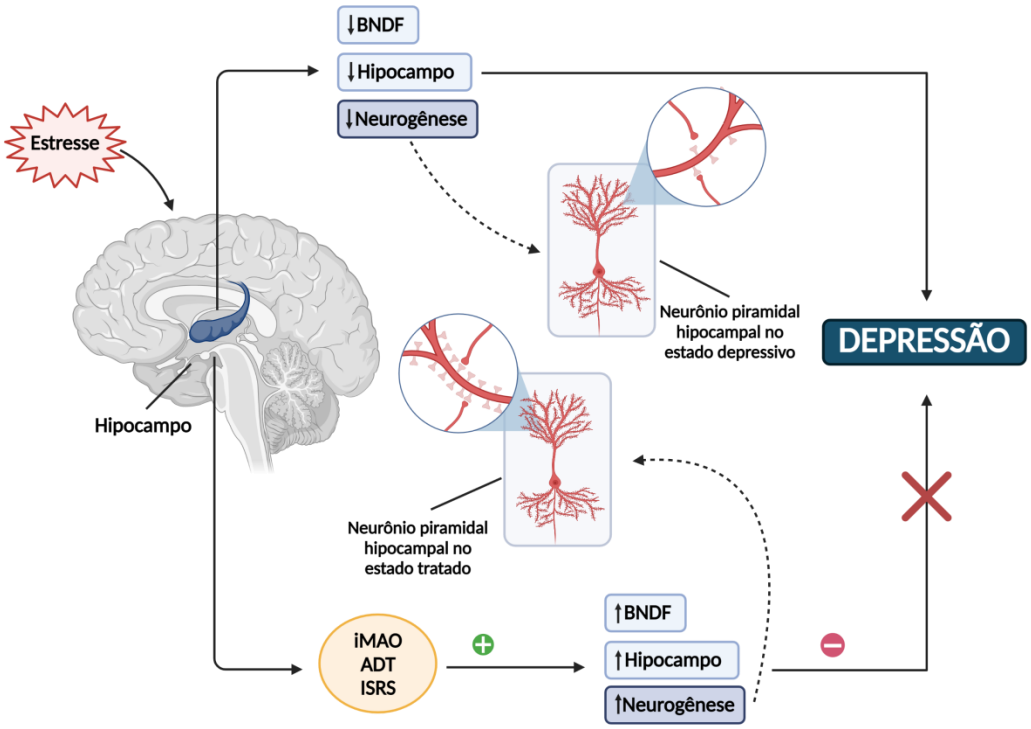


Figura 3. Estímulos externos como o estresse podem induzir uma redução no nível de expressão do BDNF, diminuição do volume do hipocampo e consequentemente redução da neurogênese. Logo, a diminuição desses fatores provoca alterações nos neurônios como a redução da sua arborização dendrítica ilustrado através do neurônio piramidal hipocampal (em vermelho), resultando em atrofia, morte neuronal e declínio cognitivo, o que pode contribuir para a depressão. Porém, o uso de antidepressivos como os inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos triciclos e inibidores seletivos da receptação de serotonina provocam no hipocampo de pacientes depressivos o aumento do BDNF, aumento do volume do hipocampo e aumento da neurogênese, com isso, ocorre o aumento da arborização dendrítica desses neurônios, revertendo e prevenindo os efeitos do estresse no hipocampo e melhorando o quadro depressivo. **Fonte:** autoria, criado pelo Biorrender (2022).

3.3 Terapia farmacológica convencional

O tratamento antidepressivo apresentam diversas vantagens em relação ao uso como a redução da morbidade e a melhora do desfecho clínico da doença, sendo considerados medicamentos com grande eficácia no tratamento de todos os graus de depressão, melhorando tanto os sintomas como os eliminando (CUNHA; GANDINI, 2009).

Os medicamentos utilizados na terapia convencional da depressão são classificados como os antidepressivos de primeira geração, que incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). De segunda geração que são os inibidores da receptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da receptação da serotonina-noradrenalina (ISRSN). Também são classificados em antidepressivos atípicos, também chamados de terceira geração que se dividem em antidepressivos Tricíclicos (ADT) e os inibidores da receptação de noradrenalina-dopamina. (RAMANUJ et al., 2019).

Deste modo, o tratamento farmacológico conta com uma variedade de fármacos com diferentes classes terapêuticas que demostram eficácia no tratamento da depressão, porém, reações paralelas são constantes, como a dependência e síndrome de abstinência, diarreia, hipotensão ortostática, edema, ressecamento dos olhos e da boca, taquicardia, tremores, constipação, sonolência, ganho de peso, dentre outros sintomas que são associados ao uso de antidepressivos, favorecendo a não adesão terapêutica ao tratamento farmacológico destes pacientes (CRUZ, et al. 2020; SILVA, E. et al., 2020).

Portanto, apesar de que o tratamento farmacológico ser eficaz, ainda assim, os efeitos adversos apresentados com a terapia convencional do TDM e a demora em percepção da melhora do quadro clínico que só costumam ocorrer entre a segunda e a quarta semana de tratamento provocam uma baixa aderência terapêutica (OLIVEIRA; FREITAS, 2012). Logo, a não adesão ao tratamento é um grande problema enfrentado pelos usuários desses medicamentos.

3.4 Óleos essenciais e monoterpenos

3.4.1 Óleos essenciais

Óleos essenciais (OE) são substâncias voláteis obtidas a partir de diferentes partes das plantas aromáticas, extraídos por técnicas de destilação por arraste de vapor ou hidrodestilação. São utilizados na indústria medicinal, cosmética, farmacêutica e alimentícia (BRUNO; ALMEIDA, 2021). Os OEs são provenientes do metabolismo secundário vegetal, sendo constituídos principalmente por monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanóides, ésteres e outras substâncias de baixo peso molecular (OLIVEIRA; RODRIGUES, 2021). A sua composição vária entre as espécies e partes de um mesmo vegetal (MIRANDA et al., 2016).

Na natureza, os OEs são produzidos com a finalidade de proteção, atração de polinizadores, controle osmótico e de temperatura foliar (OLIVEIRA; RODRIGUES, 2021). São amplamente distribuídos nas plantas, estimando que 10% das espécies produzam OEs, além disso, a caracterização fitoquímica tem importância tanto econômica como ambiental, pois os OEs podem ser utilizados em diversas vertentes, como a aplicação na química, farmacologia, agronomia e nos programas de domesticação e melhoramento de plantas (SILVEIRA et al., 2021).

Na farmacologia, os OEs são descritos como produtos com grande potencial terapêutico e farmacológico, sendo regularmente empregados como fármacos. São atribuídas diversas propriedades farmacológicas aos OEs, por exemplo atividade larvicida, antioxidante, analgésica e anti-inflamatória, antidepressiva, fungicida e antitumoral, inclusive algumas são preconizadas por apresentarem vantagens importantes (MACHADO; JUNIOR, 2011).

No TDM, verifica-se que os OEs diminuem os quadros depressivos através de múltiplos mecanismos os quais incluem a regulação do nível de monoamina oxidase, a estimulação da expressão do fator neurotrófico, a estruturação do sistema endócrino e a promoção da neurogênese, além de preservar a eficácia e minimizar possíveis efeitos colaterais desencadeados pela terapia convencional (SANTOS; NASCIMENTO; MOTA, 2022).

3.4.2 Monoterpenos

Com o avanço da química medicinal nas últimas décadas, o descobrimento e a elucidação de diversos componentes dos OEs possibilitou o entendimento a respeito da complexidade e a diversidade de substâncias que constituem esse grupo de produtos naturais. Dentre esses componentes, os terpenos são substâncias que estão presentes tanto em animais como em plantas, possuindo propriedades biológicas como ação antimicrobiana, fungicida, antiviral, anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória e atividade antiparasitária (MACHADO; JUNIOR, 2011).

Nos OEs, os terpenos e seus derivados são compostos majoritários, possuindo em sua estrutura uma dupla ligação carbono-carbono, sendo definido como “alcenos naturais”, além disso apesar de apresentarem diferenças estruturais entre si, os terpenos são estruturados em blocos de cinco carbonos (unidades de isopreno) (Figura 4), desta forma, os terpenos podem ser classificados de acordo com a quantidade de resíduos isopreno que a sua estrutura apresenta (FELIPE; BICAS, 2017).

Figura 4: Moléculas de Isopreno e a estrutura química do monoterpeno.

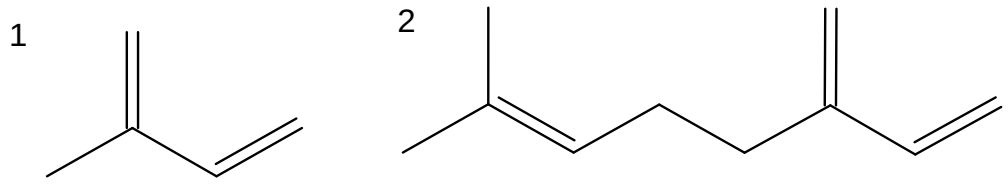


Figura 4. 1 – Isopreno, estrutura fundamental; 2 – Monoterpeno β-Micerno. **Fonte:** autoria (2022).

Um dos terpenos mais importantes encontrados nos OEs são os monoterpenos (MACHADO; JUNIOR, 2011). Sendo constituintes básicos voláteis dos OEs aromáticos, podendo constituir até 90% dos OEs (CAMARGO; VASCONCELOS, 2014). Possuem menor massa molecular e volatilidade acentuada, sendo constituídos por duas unidades de isopreno ($C_{10}H_{16}$) (FELIPE; BICAS, 2017). Na literatura, os monoterpenos se destacam por seus efeitos farmacológicos no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e seu estudo como compostos naturais e intermediários

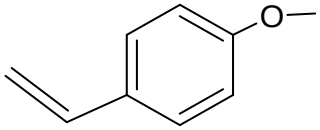
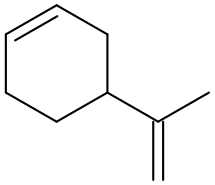
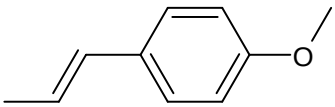
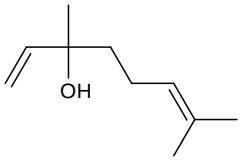
são importantes devido à necessidade de novos medicamentos com eficácia e melhores perfis de segurança (SILVA, P. et al., 2022).

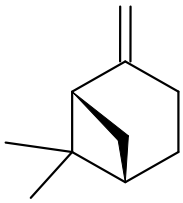
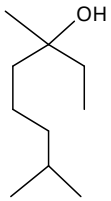
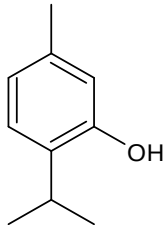
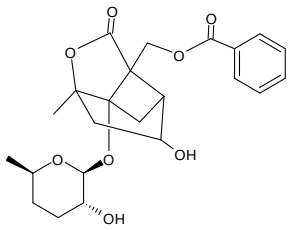
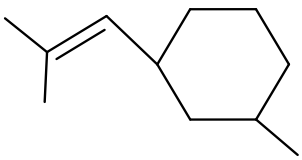
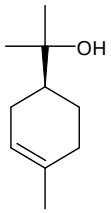
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

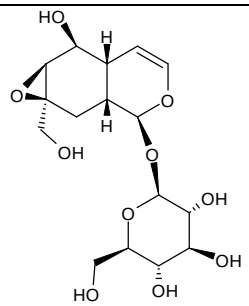
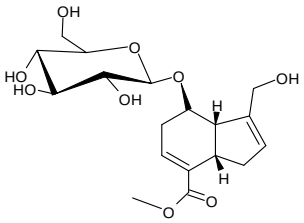
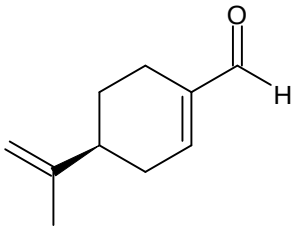
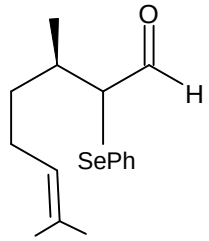
A pesquisa com plantas medicinais tem progredido em todo o mundo (VICTORIA et al., 2014). Vários relatos demonstram a atividade antidepressiva de diferentes plantas medicinais (GUZMÁN-GUTIÉRREZ et al., 2015). Os monoterpenos são substâncias farmacológicas e biológicas importantes principalmente para distúrbios neuropsiquiátricos devido a sua potencial atividade anticonvulsivante, anti-alzheimer, analgésica, anti-inflamátoria, antiparkinsoniana, além dos efeitos antidepressivos (HASSANZADEH; ABBASI-MALEKI; MOUSAVI, 2022; SALAKHUTDINOV; VOLCHO; YAROVAYA, 2017).

Na literatura foi possível identificar uma variedade de espécies vegetais que produzem OEs constituídos majoritariamente por monoterpenos que apresentam possível atividade antidepressiva (Quadro 1), logo verifica-se que os possíveis mecanismos de ação por quais estes monoterpenos atuam são diversificados, porém de acordo com os achados, as bases fisiopatológicas já descritas do TDM estão estreitamente relacionadas com o alvo terapêutico desses bioativos.

Quadro 1. Monoterpenos descritos em pesquisas que evidenciaram a possível atividade antidepressiva em estudos *in silico* e *in vivo.*

Molécula	Monoterpeno	Potencial atividade antidepressiva	Autor	Ano
	Transanetol	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.	Hassanzadeh, Abbasi-Maleki, Mousavi	2022
	Limoneno	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, neuroinflamação, eixo HPA e óxido nítrico sérico e cerebral.	Abbasi-Maleki, Maleki; Zang et al.; Lorigooini et al	2021 e 2019
	Anetol	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos	Abbasi-Maleki, Maleki	2021
	Linalol	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.	Guzmán-Gutiérrez et al.; Santos, et al.	2015 e 2018

	β-pineno	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.	Guzmán-Gutiérrez, et al.	2015
	Tetrahidrolinalol	Envolvimento com o sistema glutamatérgico, dopaminérgico e oxidonitrérgico.	Silva, et al.	2022
	Timol	Envolvimento com os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos e inibição de citocinas pró-inflamatórias.	Deng, et al.	2015
	Albiflorina	Envolvimento com os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos e regulou os níveis de BDNF.	Wang, et al.	2016
	Óxido de rosa	Envolvimento com os sistemas serotoninérgicos e GABAérgicos	Maia, et al.	2021
	Terpineol	Envolvimento com o sistema endocanabinóide e dopaminérgico.	Vieira, et al.	2020

	Catalpol	Envolvimento com o eixo HPA, neuroinflamação e dano oxidativo.	Song, et al.; Wang, et al.	2021
	Geniposideo	Envolvimento com a plasticidade sináptica e eixo HPA	Cai, et al; Xia, et al.	2015 e 2021
	Perillaldeído	Envolvimento com os níveis de BDNF hipocampal.	Zhu, et al.	2019
	α-fenilseleno citronelal	A atividade antidepressiva foi relacionada à inserção do selênio na molécula do (R)-Citronelal.	Victoria, et al.	2014

Fonte: autoria (2022).

4.1 Envolvimento com os níveis de monoaminas (5-HT, NE e DA)

Os monoterpenos Transanetol, Limoneno, Anetol, Linalol, β-pineno, Timol, Terpineol e Albiflorina encontrados nesse estudo demonstram que a sua atividade antidepressiva-símile pode provavelmente ser relacionada com o sistema noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico, uma vez que a hipótese das monoaminas demonstra que a 5-HT, a NE e a DA são os importantes neurotransmissores envolvidos na neuroquímica da depressão, pois a diminuição destes ao nível da fenda sináptica induz sintomas depressivos (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021; WANG et

al., 2016). Fisiologicamente, esses neurotransmissores possuem as funções de regular atividades do SNC e periférico para gerir a homeostase (DINIZ; APARECIDA; VIEIRA, 2020).

As funções essenciais das vias serotonérgicas na etiologia da depressão são demonstradas em estudos pré-clínicos e clínicos que descrevem que o 5-HT está envolvido na neurofisiologia de muitos circuitos, incluindo emoções, memória, sono e regulação térmica (SILVA, P. et al., 2022). Entre os receptores de 5-HT mais importantes está $5HT1_A$ acoplados a proteína $G_{i,}$ que causam depleção dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), inativação dos canais de cálcio e ativação dos canais de potássio, culminando na inibição da atividade neuronal (MAIA et al., 2021; SILVA, P. et al., 2022). Logo, o aumento nos níveis de 5-HT pode melhorar a TDM dado o envolvimento de receptores $5\text{-}HT1_A$ em efeitos antidepressivos (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021).

Estudos demonstram que desordens relacionadas aos níveis de 5-HT podem ser explicadas pela inativação de receptores pré e pós-sinápticos, além da depleção do triptofano que consequentemente promove a diminuição da síntese do 5-HT no SNC, assim como os níveis elevados de MAO, comprometendo os índices de 5-HT no SNC. O polimorfismo em genes responsáveis pela codificação da enzima triptofano-5- hidroxilase (TPH) também pode promover a redução de síntese da 5-HT (DINIZ; APARECIDA; VIEIRA, 2020).

De acordo com estudos, a hipofunção do sistema noradrenérgico também foi relacionado à TDM, pois a elevação dos níveis de NE por antidepressivos típicos como a imipramina alivia sintomas depressivos, assim como o antagonismo de adrenoceptores α1 e α2 que reverteram o efeito antidepressivo de compostos em estudos com camundongos (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021). O declínio de NE no SNC pode ser relacionado com a redução do metabolismo do NE, assim como o aumento da atividade da enzima tirosina hidroxilase, diminuição de transportadores específicos e de neurônios no *Locus coeruleus,* onde a NE é gerada, uma vez que os corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos estão localizados nessa região (DINIZ; APARECIDA; VIEIRA, 2020).

O sistema dopaminérgico também é um alvo importante implicado na regulação da TDM, a sua principal função inclui o controle do comportamento relacionado

à recompensa, cognição e motivação de incentivo, além de sono, humor, atenção e aprendizado, ambos prejudicados na depressão (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021). O comportamento relacionado à ansiedade, depressão, recompensa e memória e da neuroinflamação é mediado pela ativação do receptor D1 metabotrópico acoplado a proteína G (SILVA, P. et al., 2022). Deste modo, estudos demonstram que a hipofunção da via dopaminérgica mesolímbica demonstra a possível relação com a anedonia que é um importante sintoma depressivo, além disso o efeito antidepressivo sobre a transmissão dopaminérgica parece contribuir para a eficácia da terapia antidepressiva (SHANKMAN et al., 2010).

O transanetol é um monoterpeno presente em muitas plantas aromáticas especialmente na *Pimpinella anisum,* com isso Hassanzadeh, Abbasi-Maleki e Mousavi (2022) verificaram em seu estudo que a administração sistêmica aguda do transanetol nas doses de 25 e 50mg.kg^{-1} foi eficiente para diminuir a duração da imobilidade no modelo de natação forçada, comumente utilizado para avaliar os efeitos antidepressivos e os mecanismos neurobiológicos de diferentes agentes farmacológicos em camundongos, nesse modelo avalia-se o parâmetro de imobilidade que é representativa de um comportamento depressivo semelhante ao sintoma anedonia. Os achados revelam que possivelmente os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos poderiam estar parcialmente envolvidos com o efeito antidepressivo do transanetol*,* mediante os resultados de que o pré-tratamento com diferentes medicamentos antagonistas dos receptores DA, 5-HT e NA reverteu o efeito antidepressivo do monoterpeno (HASSANZADEH; ABBASI-MALEKI; MOUSAVI, 2022).

Com metodologia semelhante, o estudo de Guzmán-Gutiérrez e outros (2015) verificou a possível atividade antidepressiva dos monoterpenos Linalol e o β-pineno através do modelo de natação forçada e com o uso de drogas antagonistas a receptores relacionados ao processo de depressão. Com isso, constatou-se que o modelo de natação forçada demonstrou que os monoterpenos apresentam efeito antidepressivo através do efeito na diminuição do tempo de imobilidade, além disso, antagonistas seletivos para os receptores 5-HT$_{1A,}$ α2, β e D1, ambos participantes dos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos respectivamente reverteram o efeito antidepressivo do linalol e β-pineno, sugerindo que estes recepto-

res participam dos possíveis alvos terapêuticos destes monoterpenos (GUZMÁN-GUTIÉRREZ et al., 2015).

O Limoneno é um dos terpenos mais comuns na natureza e é um componente importante dos extratos cítricos como limão, laranja, tangerina e toranja (LORIGOOINI et al., 2021). Na pesquisa de Zhang et al. (2019) utilizou-se o modelo de estresse leve imprevisível crônico em camundongos na investigação dos efeitos antidepressivos do óleo essencial da laranja de umbigo *Citrus sinensis* (L.) Osbeck por inalação. Esse modelo de depressão animal tem sido amplamente utilizado para esclarecer a fisiopatologia da depressão e usado como modelo para triagem do potencial antidepressivo de novas moléculas de drogas (ZHANG, et al. 2019). No estudo, verificou-se que a preferência pela sacarose aumentou significativamente em camundongos estressados, aumentou o número de cruzamentos e criações em camundongos estressados no teste de campo aberto demonstrando aumento da atividade locomotora e diminuição do tempo de imobilidade no modelo de natação forçada. O limoneno apresentou o possível mecanismo de atividade antidepressiva através da restauração da diminuição dos níveis de neurotransmissores de monoaminas.

Os pesquisadores Abbasi-Maleki e Maleki (2021) estudaram o efeito antidepressivo do *Foeniculum vulgare* através do modelo de natação forçada verificaram que os principais monoterpenos presentes na planta são o limoneno e o anetol, logo os achados atuais sugeriram que o *Foeniculum vulgare* induziu seus efeitos antidepressivos através das vias serotonérgicas e dopaminérgicas, já que no estudo o pré-tratamento com medicamentos antagonistas do receptores de 5-HT e DA bloquearam sua atividade antidepressiva (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021).

No estudo de Deng et al. (2015) o monoterpeno timol foi investigado com o intuito de avaliar o possível efeito antidepressivo, com isso, demonstrou diminuir o consumo da sacarose através do teste de preferência de sacarose que é usado com o intuito de refletir o comportamento semelhante à anedonia. Constataram-se também a diminuição no tempo de imobilidade nos modelos de suspensão da cauda que é um modelo efetivos para avaliar os mecanismos fisiológicos e celulares do sistema músculo esqueléticos, que se alteram em resposta a um novo estímulo, logo esse modelo tem o intuito de avaliar a resposta aos medicamentos antidepressivos

também demonstrou diminuir o tempo de imobilidade no modelo natação forçada comprovando seu efeito antidepressivo (DENG et al., 2015). Verificou-se também que o timol também reverteu à redução dos níveis de 5-HT e NE ocasionado pelo modelo induzido de depressão, demonstrando a sua possível atuação na regulação dos níveis de neurotransmissores centrais (DENG et al., 2015).

Já no estudo de Vieira, et al. (2020) a atividade antidepressiva do terpinol foi avaliada através do emprego de um modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo que é amplamente utilizado como uma ferramenta para avaliar os mecanismos subjacentes da depressão. De acordo com os resultados, constatou-se que o Terpineol exibiu diminuição da imobilidade no modelo de teste de Suspensão da cauda e aumento da autolimpeza no teste de respingo em relação ao grupo controle. No estudo de docking molecular sugeriram receptores D2-dopaminérgicos é um dos alvos da ação do terpineol (VIEIRA et al., 2020).

Da mesma forma, Wang e colaboradores (2016) constataram que o tratamento nas doses de 3,5, 7,0 e 14,0 mg/kg da albiflorina diminuiu significativamente o tempo de imobilidade no teste de natação forçada e no teste de suspensão da cauda sem alterar a atividade locomotora em camundongos. Além disso, os autores afirmam que a albiflorina demonstrou regular positivamente os níveis de 5-HT, 5-HT1A e NE no hipocampo, confirmando o seu efeito antidepressivo (WANG et al., 2016).

4.2 Envolvimento com a neuroinflamação e eixo HPA

A inflamação tem sido reconhecida como um importante mecanismo de distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo a TDM. Com isso, a associações entre biomarcadores inflamatórios e sintomas depressivos, como distúrbios do sono, fadiga e comprometimento cognitivo, foram descritos por vários estudos, pois se verifica que em pacientes depressivos, ocorre o aumento de citocinas inflamatórias como interleucina 1β (IL-1β), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interferon (IFN)-γ e o Fator de Necrose Tumoral (TNF-α) (DENG et al., 2015).

Portanto, ao atingir o SNC, as citocinas participam da regulação neurofisiológica da plasticidade neural e de circuitos que envolvem a neurotransmissão e metabolismo hormonal (SILVA, P. et al., 2022). Além disso, o estresse oxidativo contribui

para a patogênese da depressão, gerando radicais livres, confirmando que o desequilíbrio oxidativo e a redução das atividades das enzimas antioxidantes também foram relatados em pacientes com TDM (ABBASI-MALEKI; MALEKI, 2021).

Tendo em vista a associação dos sintomas depressivos com a inflamação, no estudo de Deng et al. (2015) o monoterpeno timol demonstrou inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1β, IL-6 e TNF-α, que se mostraram aumentadas em um modelo de depressão leve e imprevisível crônico em camundongos, logo esse efeito indica que a ação antidepressiva do Timol pode ter contribuído para sua atividade anti-inflamatória (DENG et al., 2015).

O monoterpeno limoneno também apresentou envolvimento com a neuroinflamação, pois, no estudo de Lorigooini et al. (2021) o limoneno exerceu efeitos antidepressivos em camundongos, pois reduziu a duração do tempo de imobilidade no modelo de natação forçada e aumentou o tempo de atividade de limpeza no teste de respingo. O limoneno reduziu a expressão de mediadores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento da depressão como a IL-1β e TNF- α no hipocampo. Com isso, os autores afirmam que este efeito antidepressivo acontece pela inibição da neuroinflamação (LORIGOOINI et al., 2021).

O estresse crônico e a consequente hiperatividade do eixo HPA são relacionados com a patogênese e neurobiologia da depressão. Em pacientes depressivos, o eixo HPA hiperativo é indicado pelo aumento dos níveis de cortisol nos humanos (em roedores é denominado como corticosterona), logo a hipertrofia da hipófise e córtex adrenal e a exacerbada expressão do CRH tem sido atribuído à regulação de *feedback* prejudicada do eixo HPA, possivelmente causada por função alterada do receptor de glicocorticoides (CAI et al., 2015).

Cai e colaboradores (2015) elucidaram o potencial efeito antidepressivo do geniposideo usando o modelo de estresse leve imprevisível crônico induzido em ratos. No estudo, descobriu-se que o tratamento com geniposideo (25, 50, 100mg/kg) reverteu às anormalidades comportamentais induzidas pelo modelo, pois se verificou aumentou significativo da preferência pela sacarose no teste de preferência de sacarose, aumento da atividade de locomoção no teste de campo aberto e diminuição do tempo de imobilidade no modelo de natação forçada. Além disso, normalizou a hiperatividade do eixo HPA, como evidenciado pela redução do nível sérico de corticos-

terona em roedores, o índice da glândula adrenal e expressão de mRNA de CRH hipotalâmico, sugerindo que o geniposido poderia atenuar a hiperatividade do eixo HPA. Além disso, o tratamento com geniposideo aumentou o nível de mRNA do receptor de glicocorticóide hipotalâmico α (GRα) e a expressão da proteína GRα no núcleo paraventricular hipotalâmico, sugerindo que o geniposideo poderia recuperar o feedback negativo de GRα prejudicado na expressão de CRH e no eixo HPA (CAI et al., 2015).

No estudo de Zhang et al. (2019) o limoneno também atuou na diminuição da hiperatividade do eixo HPA que o modelo de estresse leve imprevisível utilizado no estudo para indução de um quadro depressivo evidenciou ativar, indicando efeitos antidepressivos do limoneno ao regular a disfunção neuroendócrina e do eixo HPA.

A atividade antidepressiva do monoterpeno catalpol foi avaliada no estudo de Song e colaboradores (2021) que utilizaram um modelo neuroendócrino baseado na teoria da desregulação do eixo HPA através da inflamação e o estresse oxidativo sendo induzido nos camundongos através da administração de uma injeção de corticosterona para a indução de comportamentos do tipo depressivo em camundongos. De acordo com os resultados, verificou-se que o catalpol supriu o processo depressivo induzido através do seu efeito benéfico no comportamento dos camundongos possivelmente através da inibição da hiperatividade do eixo HPA, da inflamação central e dano oxidativo pelo menos parcialmente através da dupla regulação de fator nuclear kappa-B (NF-κB) e do fator nuclear eritróide-2 (Nrf2) que são fatores de transcrição inflamatória (SONG et al., 2021).

A síntese de derivados de selênio a partir de compostos naturais possui atividades biológicas importantes como propriedades neuroprotetoras, antidepressivas e antioxidantes (VICTORIA et al., 2014). Tendo isso em vista, um estudo relacionando a atividade antidepressiva do terpenóide natural R-citronelal, em relação com o semi-sintético α-fenilseleno citronelal foi descrito por Victoria e colaboradores (2014).

O (R)-Citronellal é um monoterpeno com atividade antioxidante, antibacteriana e antinociceptivos, sendo predominantemente formado durante o metabolismo secundário em plantas. Portanto, a atividade antioxidante e antidepressiva do composto semi-sintético e do terpenóide natural no estudo de Victora et al. (2014) foram avaliados por ensaios *in vivo* e *ex vivo.* O composto semi-sintético mostrou resulta-

dos promissores como antidepressivo nos testes de suspensão da cauda e no teste de natação forçada. Logo, verifica-se que a atividade antioxidante e antidepressiva foi otimizada devido à inserção do selênio na estrutura do (R)-citronelal (VICTORIA et al., 2014).

4.3 Envolvimento com os níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro Hipocampal

O BDNF é predominantemente expresso no SNC e relacionado à sobrevivência e manutenção da função neuronal, pois medeia a proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal e participa dos processos de memória e cognição. Logo, elevar a expressão do BDNF desempenha um papel crucial no tratamento da depressão (WANG et al., 2016; ZHU et al., 2019). O monoterpeno albiflorina avaliado quanto a sua possível atividade antidepressiva no estudo de Wang e colaboradores (2016) comprovou regular positivamente os níveis de expressão de BDNF no hipocampo (WANG et al., 2016).

Da mesma forma, o perillaldeído que é um monoterpenóide abundante em ervas, como *Perilla frutescense* e no estudo de Zhu et al. (2019) investigou-se os possíveis efeitos antidepressivo do perillaldeído. Os autores utilizaram um modelo de estresse leve imprevisível crônico em camundongos. De acordo com os resultados, o perillaldeído (60 e 120 mg/kg) não só reverteu a diminuição da preferência pela sacarose, mas também atenuou o aumento da latência alimentar no teste de alimentação suprimida por novidade que é um modelo de ansiedade cada vez mais popular para pesquisas antidepressivas. Além disso, o perilaldeído demonstrou atenuar a redução dos níveis de BDNF hipocampal induzidos por estresse leve imprevisível crônico, indicando que o BDNF pode estar envolvido no efeito antidepressivo do perilaldeído (ZHU et al., 2019).

No estudo de Wang et al. (2021) o modelo de depressão de rato exposto ao estresse leve e imprevisível crônico foi utilizado para avaliar o efeito antidepressivo do catalpol através do Teste de Campo Aberto que é utilizado para avaliar a atividade motora autônoma e o comportamento exploratório de animais roedores, do teste de preferência a sacarose também foi utilizado com o intuito de medir a diminuição

na preferência de sacarose e ingestão por ratos para indicar mudanças na sensibilidade dos ratos às recompensas, avaliando assim o grau de depressão e modelo de natação forçada. O estresse moderado imprevisível crônico por 5 semanas consecutivas causou reduções significativas na preferência por sacarose e nas pontuações horizontal e vertical do teste de campo aberto, bem como um aumento significativo no tempo de imobilidade natatória de ratos, logo, a administração catalpol reverteu significativamente a anormalidade desses indicadores, demostrando a sua atividade antidepressiva (WANG et al., 2021).

Pesquisas demonstram que a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (Akt)/fator nuclear E2 relacionado ao fator 2(Nrf2)/heme oxigenase-1 (HO-1) estão intimamente associadas a funções como a sobrevivência do neurônio, neuroproteção, dano antioxidante e antiepilepsia (WANG et al., 2021). No estudo de Wang et al. (2021) verificou-se através dos resultados de reação em cadeia da polimerase quantitativa fluorescente em tempo real e resultados da técnica de Western blotting que o estresse moderado imprevisível crônico reduziu os níveis de expressão de genes e proteínas do hipocampo, incluindo PI3K, Akt, Nrf2, HO-1, quinase B relacionada à tropomiosina (TrkB) e BDNF, com isso, o catalpol demonstrou como alvo terapêutico essa via de sinalização, pois a administração do monoterpeno reverteu significativamente a expressão anormal desses genes e proteínas, melhorando assim os níveis neurotróficos, neuroprotetores e antioxidantes do hipocampo (WANG et al., 2021).

4.4 Envolvimento com os níveis glutamato e GABA

O glutamato é o aminoácido mais abundante no cérebro e sua principal função é como neurotransmissor excitatório, enquanto o Ácido gama-amino-butírico (GABA) representa o neurotransmissor inibitório predominante (HASHIMOTO et al., 2013). O GABA exerce seu efeito através dos receptores ionotrópicos GABA-A e os metabotrópicos são o GABA-B (GEORGE; PREUSS; SADIQ, 2022). Além disso, propriedades sedativas, hipnóticas, efeitos ansiolíticos e efeitos sobre a aprendizagem e memória são atribuídos à modulação destes receptores (ÇIÇEK, 2018).

Já o glutamato possui receptores ionotrópicos como N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiônico (AMPA) e cainato, bem como receptores metabotrópicos acoplados à proteína G (FRIZZO, 2019). De acordo com estudos, verifica-se que a hiperfunção glutamatérgica parece estar intimamente relacionada à falta de neurotransmissão serotonérgica, noradrenérgica e aos sintomas centrais da TDM (STEINER et al., 2012). Uma vez que diante a estudos, observou-se que em muitos indivíduos depressivos, os níveis de glutamato plasmáticos se encontram elevados e o tratamento utilizando antagonistas do NMDA, como a quetamina e o riluzol, melhorava o comportamento depressivo em humanos (MITCHELL; BAKER, 2010; PARISEA et al., 2013; PITTENGER et al., 2008).

O óxido de rosa é um composto orgânico da classe dos monoterpenos e uma fragrância encontrada em rosas e óleo de rosas, como a rosa búlgara, gerânio, rosa damascena, *Laggera* spp, *Eucalyptus citriodora* e *Dracocephalum heterophyllum* (MAIA et al., 2021). Este monoterpeno foi avaliado no estudo de Maia e colaboradores (2021) que investigaram o efeito antidepressivo em modelos *in vivo*, comparando com modelos de docking *in silico*. Os resultados demonstram que a administração nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg exibiu diminuir o tempo de imobilização no modelo de natação forçada e o modelo de suspensão da cauda. A respeito da análise de docking molecular, vários pontos de ancoragem com energia de ligação favorável com os receptores de glutamato GABA e 5H-T evidenciam que estes são os potenciais sítios de ligação do óxido de rosas, Correlacionando que o seu possível efeito antidepressivo possa ser explicado devido a interação com esses neurotransmissores (MAIA et al., 2021).

O monoterpeno tetrahidrolinalol também apresentou, através dos estudos de docking molecular vários pontos de ancoragem com os receptores de glutamato no estudo de Silva e colaboradores (2021) que avaliaram o potencial antidepressivo desse monoterpeno em estudos *in vivo,* com isso verificou-se no estudo que a sua atividade antidepressiva foi confirmada pela redução significativa do tempo de imobilidade dos animais quando comparados aos controles no modelo de natação forçada.

4.5 Envolvimento com o sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide tem relação com a homeostase emocional, logo estudos sugerem que a depressão coincide com baixos níveis de atividade endocanabinóide. Achados anteriores sugerem que os receptores CB1 e CB2 como um alvo celular para o tratamento de distúrbios relacionados ao estresse que estão associados ao núcleo neuroinflamatório, como a depressão (VIEIRA et al., 2020).

Essa participação do sistema endocanabinóide nos processos depressivos foi relacionada no estudo de Vieira e colaboradores (2020) que avaliaram o monoterpeno terpinol a respeito da sua atividade antidepressiva, empregando um modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo que é amplamente utilizado como uma ferramenta para avaliar os mecanismos subjacentes da depressão. De acordo com os resultados, constatou-se que o Terpineol exibiu diminuição no tempo de imobilidade no modelo de Suspenção da cauda e aumento do desejo de autolimpeza no teste de respingo em relação ao grupo controle. No estudo de docking molecular sugeriram que os receptores CB1 e CB2 são os alvos mais promissores da ação do terpineol assim como os receptores D2-dopaminérgicos, demonstrando o envolvimento do terpinol com o sistema canabinóide e dopaminérgico (VIEIRA et al., 2020)

4.6 Envolvimento com os níveis de óxido nítrico neuronal e guanilato ciclase solúvel

Em estudos com modelos de estresse animal, foi constatado que foram encontrados no hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal, níveis elevados de óxido nítrico neuronal (nNOs) e guanilato ciclase solúvel (sGC), que estão relacionados com a piora do quadro depressivo. Quando o óxido nítrico neural é estimulado, ocorre a produção do óxido nítrico a partir da L-arginina em concentrações fisiológicas, porém se sintetizado em excesso, o óxido nítrico estimulam o estresse oxidativo e a neuroinflamação, estando relacionado com a ocorrência do agravamento de transtornos comportamentais como a depressão (SILVA, P. et al., 2022).

No estudo de Silva e colaboradores (2021) foi avaliado o potencial antidepressivo e ansiolítico do monoterpeno tetrahidrolinalol (THL) *in vivo* e os possíveis alvos moleculares por meio da prospecção computacional (Docking molecular). Nos testes computacionais, os possíveis mecanismos de resposta molecular demonstraram que o THL apresentou uma interação significativa com as proteínas nNOS, SGC, NMDA, IL-6 (Interleucina-6), D1 e 5-HT1A, juntamente com resultados superiores para padrões co-cristalizados de receptores NMDA e D1, sugerindo sua participação no mecanismo de ação do THL.

O limoneno mais uma vez também demonstrou como possível mecanismo antidepressivo o envolvimento com os níveis de óxido nítrico, pois, no estudo de Lorigooini et al. (2021) o mesmo demonstrou reduzir os níveis de nitrito sérico e cerebral, visto que o óxido nitrito atua como um ativador da resposta neuroinflamatória que desempenha um papel importante na fisiopatologia da TDM (LORIGOOINI et al., 2021).

4.7 Envolvimento na neuroplasticidade sináptica

A plasticidade sináptica é um processo em que as sinapses no sistema nervoso central sofrem mudanças bidirecionais de força sináptica, bem como modificações estruturais e morfológicas, além disso, está envolvida em um grande número de distúrbios do SNC como a depressão. De acordo com estudos, a comunicação neural interrompida e a densidade reduzida da coluna dendrítica foram detectadas em circuitos relacionados ao humor, como o hipocampo e córtex pré-frontal medial em pacientes com depressão (XIA et al., 2021).

No estudo de Xia et al. (2021) os monoterpenos iridóides presente na *Gardeniae fructus,* que é um erva chinesa*,* foram avaliados a respeito da sua possível atividade antidepressiva em um modelo de estresse de restrição espacial de camundongos. Apesar de seu constituinte efetivo e mecanismo potencial ainda serem desconhecidos, de acordo com os resultados, verificou-se que o monoterpeno majoritário da planta é o Geniposideo (563,2 mg/g) supondo que provavelmente a atividade antidepressiva da *Gardeniae fructus* esteja relacionada a este monoterpeno. Além disso, nos testes, o composto indicou aumento à preferência pela sacarose e dimi-

nuiu o tempo de imobilidade no modelo de natação forçada, exibindo assim efeito antidepressivo. Os autores descrevem que os efeitos antidepressivos são devido ao estimulo do aumento da plasticidade sináptica regulada pela sinalização AMPAR-mTOR, que é uma importante via envolvida na regulação da plasticidade sináptica (XIA et al., 2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os monoterpenos encontrados nessa pesquisa demonstraram seus possíveis efeitos antidepressivos por meio de variados mecanismos que já são discutidos nas teorias da fisiopatologia da TDM, como a atividade através da regulação da expressão anormal de neurotransmissores de monoaminérgicos e seus receptores, da atuação nos ajustes relacionados com o distúrbio anormal do eixo HPA, na melhora da plasticidade dos neurônios hipocampais e redução dos níveis de fatores inflamatórios. Além das bases fisiopatológicas comumente conhecidas, alguns estudos demonstraram potenciais alvos terapêuticos pouco explorados como a via do óxido nítrico neuronal, sistema endocanabinóide e sintomas depressivos e vias relacionadas à sobrevivência do neurônio como a via PI3K/Akt/fator nuclear E2.

O possível efeito antidepressivo-símile desses monoterpenos foi avaliado por intermédio de modelos comportamentais que tanto induzem o comportamento depressivo, como avaliam os efeitos antidepressivos de medicamentos. Além disso, verificou-se também que em animais tratados com os monoterpenos, realizou-se o pré-tratamento com antagonistas seletivos para os receptores que participam da neuroquímica da TDM com o intuito de delinear o possível alvo terapêutico, assim como utilizou modelos de docking molecular para também identificar os possíveis pontos de ligação favorável do monoterpeno com receptores específicos e assim delinear os potenciais sítios de ligação.

Entretanto, apesar dos estudos demonstrarem resultados animadores, é importante salientar que pesquisas complementares devem ser realizadas, para que outros pontos sejam analisados, como por exemplo, o perfil toxicológico desses monoterpenos, visto que estes trabalhos apenas avaliaram a atividade antidepressiva em animais e em estudos *in silico*. Porém todos os monoterpenos descritos nessa

revisão se mostraram como potenciais futuros candidatos terapêuticos, seja para atuar como coadjuvante no tratamento com antidepressivos sintéticos ou de modo isolado.

REFERÊNCIAS

ABBASI-MALEKI, S.; MALEKI, S. G. Antidepressant-like effects of Foeniculum vulgare essential oil and potential involvement of dopaminergic and serotonergic systems on mice in the forced swim test. **PharmaNutrition**, v. 15, p. 100241, 2021.

ALMEIDA, D. B. et al. A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. **Scire Salutis**, v. 11, n. 1, p. 84–97, 2020.

BAJPAI, A. et al. Oxidative stress and major depression. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 8, n. 12, p. CC04, 2014.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role of oxidative stress in depression. **Drug discovery today**, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020.

BENJAMIN J. SADOCK; VIRGINIA A. SADOCK; PEDRO RUIZ. **Compêndio de Psiquiatria - Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BERTON, O.; NESTLER, E. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 137-151, 2006.

BONADIMAN, C. S. C. et al. A carga dos transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias psicoativas no Brasil: Estudo de Carga Global de Doença, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 191–204, 2017.

BRISTOW, G. et al. Sex differences in the transcription of monoamine transporters in major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 295, n. 1, p. 1215–1219, 2021.

BRUNO, C. M. A.; ALMEIDA, M. R. Óleos essenciais e vegetais: matérias-primas para fabricação de bioprodutos nas aulas de química orgânica experimental. **Química Nova**, v. 44, n. 7, p. 899–907, 2021.

CAI, L. et al. Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, v. 25, n. 8, p. 1332–1341, 2015.

CAMARGO, S. B.; VASCONCELOS, D. F. S. A. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpeno. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 3, p. 381–387, 2014.

ÇIÇEK, S. S. Structure-Dependent Activity of Natural GABA(A) Receptor Modulators. **Molecules 2018, Vol. 23, Page 1512**, v. 23, n. 7, p. 1512, 2018.

CUNHA, M. F.; GANDINI, R. C. Adesão e não-adesão ao tratamento farmacológico para depressão. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 25, p. 409-418, 2009.

CRUZ, A. F. P. et al. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 27-34, 2020.

DAI, W. et al. Natural products for the treatment of stress-induced depression: Pharmacology, mechanism and traditional use. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 285, p. 114692, 2022.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience 2007 9:1**, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 101–111, 2017.

DENG, X. Y. et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 291, p. 12–19, 2015.

DINIZ, J. P.; APARECIDA, S. DE O. N.; VIEIRA, M. L. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão. **revista.pgsskroton.com**, v. 24, n. 4, p. 437–443, 2020.

ERJAVEC, G. N. et al. Depression: Biological markers and treatment. **Progress in**

Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 105, p. 110139, 2021.

FELIPE, L. O.; BICAS, J. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Quím. nova esc.**, v. 39, n. 2, p. 120–130, 2017.

FILHO, F. H. M. DE O. et al. Manifestações dos sintomas da depressão em pacientes com fibromialgia. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. 1–10, 2021.

FRIZZO, M. E. The effect of glutamatergic modulators on extracellular glutamate: how does this information contribute to the discovery of novel antidepressants? **Elsevier**, v. 91, p. 25–32, 2019.

GEORGE, K.; PREUSS, C. V.; SADIQ, N. M. GABA Inhibitors. **StatPearls**, 2022.

GHOSH, S. et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of essential oil from the fruits of Piper nigrum Linn. (Black pepper) in mice: involvement of serotonergic but not GABAergic transmission system. **Heliyon**, v. 7, n. 4, p. e06884, 2021.

GOULARTE, J. F. et al. COVID-19 and mental health in Brazil: Psychiatric symptoms in the general population. **Journal of Psychiatric Research**, v. 132, p. 32–37, 2021.

GUZMÁN-GUTIÉRREZ, S. L. et al. Linalool and β-pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. **Life Sciences**, v. 128, p. 24–29, 2015.

HASHIMOTO, K. et al. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2013 263:5**, v. 263, n. 5, p. 367–377, 2013.

HASSANZADEH, S. A.; ABBASI-MALEKI, S.; MOUSAVI, Z. Anti-depressive-like effect of monoterpene trans-anethole via monoaminergic pathways. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 5, p. 3255–3261, 2022.

HAYLEY, S.; HAKIM, A. M.; ALBERT, P. R. Depression, dementia and immune dysregulation. **Brain**, v. 144, n. 3, p. 746–760, 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde]. p. 1–105, 2020.

IOB, E.; KIRSCHBAUM, C.; STEPTOE, A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 1130–1140, 2019.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**, v. 341, p. 79–90, 2018.

KIM, Y. K.; WON, E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 329, p. 6–11, 2017.

LIMA, F. C. C. et al. A utilização de óleos essenciais de Lavandula angustifolia, Pelargonium graveolense Citrus bergamiano combate à ansiedade. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41031–41046, 2021.

LORIGOOINI, Z. et al. Limonene through Attenuation of Neuroinflammation and Nitrite Level Exerts Antidepressant-Like Effect on Mouse Model of Maternal Separation Stress. **Behavioural neurology**, v. 2021, 2021.

MACHADO, B. F. M. T.; JUNIOR, A. F. Óleos essenciais: aspectos gerais e usos em terapias naturais. **Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 2, p. 105–127, 2011.

MAIA, W. M. N. et al. Antidepressant activity of rose oxide essential oil: possible involvement of serotonergic transmission. **Heliyon**, v. 7, n. 4, p. e06620, 2021.

MALETIC, V.; RAISON, C. L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. **Frontiers in Bioscience**, v. 14, n. 14, p. 5291–5338, 2009.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312,

2018.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009.

MIRANDA, C. A. S. F. et al. Óleos essenciais de folhas de diversas espécies: propriedades antioxidantes e antibacterianas no crescimento espécies patogênicas. **Revista Ciência Agronômica**, v. 47, n. 1, p. 213–220, 2016.

MITCHELL, N. D.; BAKER, G. B. An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 122, n. 3, p. 192-210, 2010.

OLIVEIRA, J. A. DOS S. DE; RODRIGUES, D. W. Óleos essenciais de Piper L. (piperaceae) e sua aplicação biotecnológica na agricultura: uma revisão da literatura. **Arquivos do Mudi**, v. 25, n. 2, p. 100–110, 2021.

OLIVEIRA, F. R. A. M.; FREITAS, R. M. Atenção farmacêutica a um portador de depressão. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 3, p. 54-66, 2012.

PARISE, E. M. et al. Repeated ketamine exposure induces an enduring resilient phenotype in adolescent and adult rats. **Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 74, n. 10, p. 750-759, 2013.

PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research 2019 377:1**, v. 377, n. 1, p. 107–113, 2019.

PIEH, C. et al. Mental Health during COVID-19 Lockdown in the United Kingdom. **Psychosomatic Medicine**, v. 83, n. 4, p. 328–337, 2021.

PITTENGER, C. et al. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. **CNS drugs, Auckland**, v. 22, n. 9, p. 761-786, 2008.

PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular biology reports**, v. 47, p. 753-770, 2020.

RAMANUJ, P. et al. Depression in primary care: part 2—management. **bmj.com**, v. 365, p. l835, 2019.

RAMSAY, R. R.; DE DEURWAERDÈRE, P.; DI GIOVANNI, G. Updating neuropathology and neuropharmacology of monoaminergic systems. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, n. 13, p. 2065, 2016.

SALAKHUTDINOV, N. F.; VOLCHO, K. P.; YAROVAYA, O. I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds. **Pure and Applied Chemistry**, v. 89, n. 8, p. 1105–1117, 2017.

SANTOMAURO, D. F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 2021.

SANTOS, É. R. Q. et al. Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. **Journal of ethnopharmacology**, v. 212, p. 43–49, 2018.

SANTOS, H. J. DE S.; NASCIMENTO, G. P. V. DO; MOTA, A. DE A. R. Aromaterapia como alternativa no tratamento complementar da depressão. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 23663–23682, 2022.

SANTOS, S. G. R. DOS; STREIT, C. Relação do transtorno de humor bipolar com o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e alterações moleculares. **Debates em Psiquiatria**, v. 4, n. 2, p. 16–23, 2014.

SANTOS, T. B. DOS et al. Association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and depressive disorder: a literature review. **Research, Society and**

Development, v. 10, n. 10, p. e461101019139–e461101019139, 2021.

SARTORI, S. B.; SINGEWALD, N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 204, p. 107402, 2019.

SHANKMAN, S. A. et al. Does physical anhedonia play a role in depression? A 20-year longitudinal study. **Journal of Affective Disorders**, v. 120, n. 1–3, p. 170–176, 2010.

SILVA, N. D.; VICENTE, B. P.; VALDIVIA, P. M. Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. **Revista chilena de neuro-psiquiatría**, v. 53, n. 1, p. 44–52, 2015.

SILVA, E. L. P. et al. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras**. Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020.

SILVA, P. R. DA et al. Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of Monoterpene Tetrahydrolinalool and In silico Approach of new Potential Targets. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 18, p. 1515–1537, 2022.

SILVA, R. Y. C. DA et al. Efeitos benéficos do exercício físico no tratamento da depressão: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e58311125379, 2022b.

SILVEIRA, R. M. et al. Diversidade da Composição Química dos Óleos Essenciais de Eugenia – Myrtaceae: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, n. 3, p. 33276–33303, 2021.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento** . 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. **Psychological Bulletin**,

v. 140, n. 3, p. 774–815, 2014.

SONG, L. et al. Antidepressant effect of catalpol on corticosterone-induced depressive-like behavior involves the inhibition of HPA axis hyperactivity, central inflammation and oxidative damage probably via dual regulation of NF-κB and Nrf2. **Brain research bulletin**, v. 177, p. 81–91, 2021.

STEINER, J. et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired bloodbrain barrier integrity. **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 7, p. 482–492, 2012.

SYAFRITA, Y. et al. Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression. **Dement Neuropsychol**, v. 14, n. 1, p. 41–46, 2020.

TAFET, G. E.; NEMEROFF, C. B. The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 28, n. 2, p. 77–88, 2016.

TUINSTRA, D. et al. Treatment of anxiety symptoms in patients receiving rTMS for treatment resistant depression. **Psychiatry Research Communications**, v. 2, n. 1, p. 100–114, 2022.

TORRES; GAINETDINOV; CARON. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 13-25, 2003.

VICTORIA, F. N. et al. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic α-phenylseleno citronellal. **European journal of pharmacology**, v. 742, p. 131–138, 2014.

VIDEBECH, P.; RAVNKILDE, B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. **American Journal of Psychiatry ·**, v. 161, n. 11, p. 1957–1966, 2004.

VIEIRA, G. et al. Antidepressant-Like Effect of Terpineol in an Inflammatory Model of Depression: Involvement of the Cannabinoid System and D2 Dopamine Receptor. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, 2020.

VILELA, L. H. M.; JURUENA, M. F. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, n. 3, p. 232–241, 2014.

WANG, J. et al. Antidepressant mechanism of catalpol: Involvement of the PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway in rat hippocampus. **European journal of pharmacology**, v. 909, 2021.

WANG, Y. L. et al. Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from Radix paeoniae Alba. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 179, p. 9–15, 2016.

WELLS, B. G. et al. **Pharmacoteraphy handbook**. 9. ed. [s.l.] McGraw-Hill Education, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/23-2-2017-aumenta-numero-pessoas-com-depressao-no-mundo>. Acesso em: 16 maio. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Suicide**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Acesso em: 4 abr. 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressão**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 4 abr. 2022b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/noticias/2-3-2022-pandemia-covid-19-desencadeia-aumento-25-na-prevalencia-ansiedade-e-depressao-em>. Acesso em: 16 maio. 2022.

XIA, B. et al. Iridoids from Gardeniae fructus ameliorates depression by enhancing synaptic plasticity via AMPA receptor-mTOR signaling. **Journal of ethnopharmacology**, v. 268, 2021.

ZHANG, L. L. et al. Antidepressant-like Effect of Citrus sinensis (L.) Osbeck Essential Oil and Its Main Component Limonene on Mice. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 67, n. 50, p. 13817–13828, 2019.

ZHU, J. X. et al. Hippocampal BDNF signaling is required for the antidepressant effects of perillaldehyde. **Pharmacological reports : PR**, v. 71, n. 3, p. 430–437, 2019.