

O papel do estresse oxidativo no transtorno depressivo maior: Abordagens terapêuticas com antioxidantes - uma revisão da literatura

The role of oxidative stress in major depressive disorder: Therapeutic approaches with antioxidants - a literature review

El papel del estrés oxidativo en el trastorno depresivo mayor: Enfoques terapéuticos antioxidantes - una revisión de literatura

Recebido: 04/02/2026 | Revisado: 13/02/2026 | Aceitado: 14/02/2026 | Publicado: 15/02/2026

Bianca Karina de Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3320-2685>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: bianca.klima@ufpe.br

Jamim Cecília Sotero da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7822-5720>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jamim.sotero@ufpe.br

Letícia Galvão de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3335-0402>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: leticia.galvaos@ufpe.br

Letícia Junnyane Costa Pamplona

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2514-2817>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: leticia.pamplona@ufpe.br

Maria Kamyla Moura Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1993-3041>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: maria.kamyla@ufpe.br

Maria Maiara de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3759-0626>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: maria.maiara@ufpe.br

Naiara Taísa de Queiroz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8246-1079>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: naiara.queiroz@ufpe.br

Rafaely Georgia Hermínio da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6585-9374>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: rafaely.georgia@ufpe.br

Amanda Soares de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1479-9485>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: amanda.svasconcelos@ufpe.br

Resumo

O Transtorno Depressivo Maior é uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios duradouros de uma combinação de sintomas, como humor deprimido e perda de interesse. Ele pode ser derivado ou ampliado por diversos fatores, dentre eles destacam-se o estresse oxidativo e as desregulações químicas relacionadas a este quadro. Esta revisão traz como objetivo explorar abordagens terapêuticas antioxidantes com potencial de contribuir para a melhora da saúde mental de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, por meio da modulação do funcionamento fisiológico antioxidante. A revisão foi realizada nas bases PubMed, Scielo e LILACS, a partir do uso dos DeCS: ("oxidative stress" or "oxidative injury" or "oxidative cleavage") and ("depression" or "major depressive disorder"), resultando em 73 artigos para análise, dos quais 15 artigos foram incluídos nesta revisão, após a aplicação de critérios de exclusão em duas etapas. Os trabalhos analisados evidenciam a eficácia de diferentes intervenções antioxidantes na redução dos marcadores de estresse oxidativo associados à depressão. Dentre essas abordagens, destacam-se o uso de fármacos como a N-acetilcisteína e a timoquinona, extratos naturais como o da *Caesalpinia pulcherrima* e da ayahuasca, além da suplementação com probióticos e ácidos graxos (ômega 3, 6 e 9). Também foram observados

efeitos positivos de estratégias não farmacológicas, como a adoção de dietas antioxidantes, a prática de exercícios físicos e a estimulação magnética transcraniana repetitiva. Tais intervenções demonstraram potencial antidepressivo ao modular o estresse oxidativo, embora estudos adicionais sejam necessários para avaliar sua eficácia em longo prazo.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo; Transtorno Depressivo Maior; Antioxidantes; Depressão.

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is a psychiatric condition characterized by prolonged episodes of a combination of symptoms such as depressed mood and loss of interest. It may be triggered or intensified by various factors, among which oxidative stress and its associated chemical dysregulations stand out. The objective of this review is to explore antioxidant therapeutic approaches with the potential to contribute to the improvement of mental health in patients with Major Depressive Disorder through modulation of physiological antioxidant functioning. The review was conducted using the PubMed, Scielo, and LILACS databases, based on the following DeCS terms: ("oxidative stress" or "oxidative injury" or "oxidative cleavage") and ("depression" or "major depressive disorder"), resulting in 73 articles for analysis, of which 15 were included in this review after applying exclusion criteria in two stages. The analyzed studies highlight the effectiveness of different antioxidant interventions in reducing oxidative stress markers associated with depression. Among these approaches, the use of pharmacological agents such as N-acetylcysteine and thymoquinone, natural extracts such as *Caesalpinia pulcherrima* and ayahuasca, as well as supplementation with probiotics and fatty acids (omega-3, 6, and 9), are noteworthy. Positive effects were also observed from non-pharmacological strategies such as the adoption of antioxidant-rich diets, physical exercise, and repetitive transcranial magnetic stimulation. These interventions demonstrated antidepressant potential by modulating oxidative stress, although further studies are needed to assess their long-term efficacy.

Keywords: Oxidative Stress; Major Depressive Disorder; Antioxidants; Depression.

Resumen

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una condición psiquiátrica caracterizada por episodios prolongados de una combinación de síntomas, como el estado de ánimo deprimido y la pérdida de interés. Puede originarse o agravarse por diversos factores, entre los cuales destacan el estrés oxidativo y las disregulaciones químicas asociadas a este cuadro. El objetivo de esta revisión es explorar enfoques terapéuticos antioxidantes con potencial para contribuir a la mejora de la salud mental de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, mediante la modulación del funcionamiento fisiológico antioxidante. La revisión se realizó en las bases de datos PubMed, Scielo y LILACS, utilizando los términos DeCS: ("oxidative stress" or "oxidative injury" or "oxidative cleavage") and ("depression" or "major depressive disorder"), lo que resultó en 73 artículos para análisis, de los cuales 15 fueron incluidos en esta revisión tras la aplicación de criterios de exclusión en dos etapas. Los estudios analizados evidencian la eficacia de diferentes intervenciones antioxidantes en la reducción de marcadores de estrés oxidativo asociados a la depresión. Entre estas estrategias, se destacan el uso de fármacos como la N-acetilcisteína y la timoquinona, extractos naturales como el de *Caesalpinia pulcherrima* y la ayahuasca, además de la suplementación con probióticos y ácidos grasos (omega 3, 6 y 9). También se observaron efectos positivos de estrategias no farmacológicas, como la adopción de dietas ricas en antioxidantes, la práctica de actividad física y la estimulación magnética transcraneal repetitiva. Estas intervenciones demostraron potencial antidepressivo al modular el estrés oxidativo, aunque se requieren más estudios para evaluar su eficacia a largo plazo.

Palabras clave: Estrés Oxidativo; Trastorno Depresivo Mayor; Antioxidantes; Depresión.

1. Introdução

A depressão é um transtorno psiquiátrico multifatorial, assim não há um elemento causal único, mas uma interação entre fatores genéticos, psicossociais, neuroquímicos e inflamatórios. Na tentativa de compreender tais fatores, diversas hipóteses vêm sendo estudadas, como o desequilíbrio monoaminérgico e o processo de neuroinflamação associado ao estresse oxidativo (Filatova et al., 2021). Atualmente, a doença é uma das condições que mais impacta na qualidade de vida dos indivíduos (Bhatt et al., 2020). De acordo com o relatório do Ministério da Saúde de 2022, observou-se que o número de casos de depressão no Brasil aumentou cerca de 27%, no cenário pós-pandêmico (Brasil, 2022).

Por se apresentar de forma heterogênea, a depressão tem o Transtorno Depressivo Maior (TDM) como uma das principais classificações diagnósticas, conforme a American Psychiatric Association (2023). Devido à tal condição, nota-se impactos no aspecto físico do indivíduo, como na saúde cardiovascular, no controle motor, assim como maior suscetibilidade a infecções (Krittawong et al., 2023; Sarno et al., 2021; Sobin & Sackeim, 2025), o que também se reflete em danos cognitivos relacionados à tomada de decisão e déficits de memória – por causa da diminuição da flexibilidade cognitiva e do

hipocampo –, além de prejuízos sociais (Dotson et al., 2020). Ademais, o TDM possui diversas apresentações clínicas, sendo as principais a sensação de desesperança e anedonia podem levar a ideação, tentativas e ações suicidas (Orsolini et al, 2020; Pettorrusso et al., 2020).

Ademais, diversas patologias agudas e crônicas têm como etiologia o estresse oxidativo, inclusive aquelas associadas a transtornos mentais, uma vez que o cérebro é um dos órgãos mais suscetíveis ao aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), devido à sua alta demanda por oxigênio e à relativa ineficiência de seus mecanismos antioxidantes. Nesse sentido, o estudo dirigido por Lu et al.(2022), aborda essa relação da presença de biomarcadores de lesão por estresse oxidativo com sete transtornos psiquiátricos, e dentre eles, o TDM foi associado a alterações da concentração de antioxidantes não enzimáticos. Corroborando, Bhatt et al., (2020) evidenciaram uma maior degeneração celular e declínio das funções fisiológicas, com pacientes que apresentam sintomas depressivos relacionados ao estresse oxidativo.

A relação causal entre o estresse oxidativo e a depressão é evidenciada pela ação das espécies reativas de oxigênio (ROS), produzidas predominantemente pelas mitocôndrias (Kouchaki et al., 2024). Essas moléculas contribuem para o desenvolvimento de processos neurodegenerativos por meio de mecanismos como a peroxidação lipídica, além da oxidação de proteínas e do dano ao DNA, resultando em uma produção acentuada de ROS e na consequente incapacidade das células de manterem sua defesa antioxidante (Kouchaki et al., 2024; Rabiei & Setorki, 2019).

Para além da promoção da neurodegeneração, a desregulação associada ao estresse oxidativo é capaz de induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais atravessam a barreira hematoencefálica e desencadeiam respostas inflamatórias no cérebro, cenário este que fomenta a formação de um quadro crônico relacionado a transtornos de humor, entre os quais se destaca o Transtorno Depressivo Maior (Rabiei & Setorki, 2019; Yaikwawong et al., 2024).

Dessa forma, ao levar em consideração a intrínseca relação entre o estresse oxidativo e a depressão, é importante analisar estratégias terapêuticas que atuam nesse desequilíbrio, como os tratamentos medicamentosos e também alternativos eficientes. Sendo assim, ao trabalhar, a exemplo, os antidepressivos Duloxetina e Escitalopram, administrados em pacientes com depressão unipolar, há a redução de danos oxidativos tanto no DNA quanto no RNA, suprimindo o comportamento ansioso e depressivo, além de minimizar os elevados níveis de estresse oxidativo. Por outro lado, com o desequilíbrio da serotonina, associado ao estresse oxidativo e a depressão, existe a possibilidade alternativa de extrato de açafrão, nácar, entre outros, os quais possuem atuação na proteção dos neurônios ao dano oxidativo e estímulo a síntese de dopamina. (Correia et al., 2023). Desse modo, é evidente os diversos benefícios das terapias antioxidantes, sendo estas alternativas promissoras e acessíveis, que pode ser alinhada no tratamento do transtorno depressivo maior, além de contribuir para o avanço científico, uma vez que permite um conhecimento mais aprofundado sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse transtorno. Esta revisão traz como objetivo explorar abordagens terapêuticas antioxidantes com potencial de contribuir para a melhora da saúde mental de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, por meio da modulação do funcionamento fisiológico antioxidante.

2. Metodologia

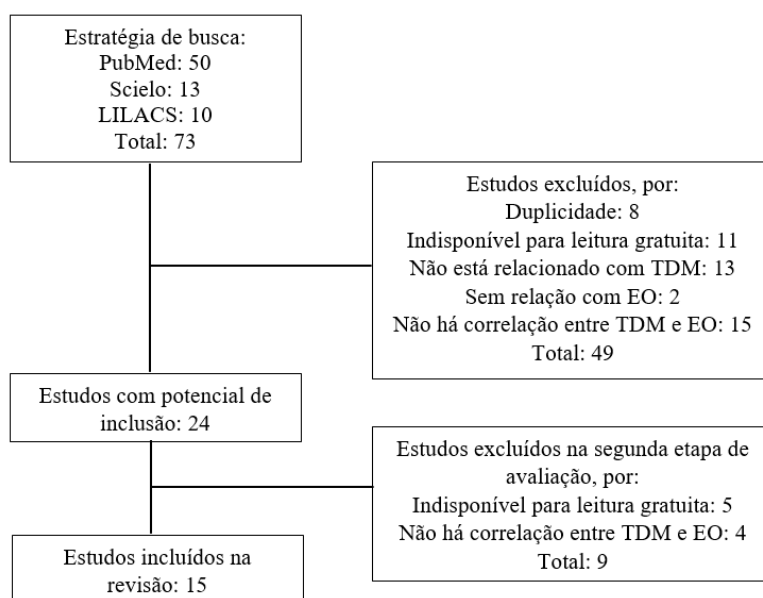
Fez-se uma pesquisa documental de fonte indireta em artigos da literatura (Risemberg *et al*, 2026; Snyder, 2019) num estudo de natureza quantitativa em relação à quantidade de 15 (Quinze) artigos selecionados para compor o corpus da pesquisa e, de natureza qualitativa em relação às discussões realizadas (Pereira *et al.*, 2018) em um estudo de revisão sistemática integrativa da literatura (Crossetti, 2012).

O presente artigo trata-se de uma revisão sistemática feita por meio de pesquisa nas plataformas de dados PubMed, Scielo e LILACS realizada de agosto a outubro de 2024. Utilizaram-se os DeCS unidos pelos booleanos “or” e “and” visando a limitação de sua presença no título da publicação e/ou resumo: ("oxidative stress" or "oxidative injury" or "oxidative

cleavage") and ("depression" or "major depressive disorder"). Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, que consideraram artigos originais, dos últimos cinco anos, que abordassem pessoas diagnosticadas com transtorno depressivo maior (TDM), disponíveis em inglês ou português e com texto completo acessível. Já os critérios de exclusão englobam relatos de casos, teses, revisões sistemáticas, meta-análises e livros, além de artigos que não se adequassem ao recorte proposto ou que estivessem duplicados em diferentes bases de dados.

Assim, foram obtidos um total de 73 (setenta e três) documentos, sendo esses: 50 (cinquenta) documentos no PubMed, 13 (treze) documentos no Scielo e 10 (dez) documentos no LILACS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão em duas etapas (Figura 1), restaram 24 artigos na primeira triagem, que foi realizada por meio da leitura de títulos e resumos. Em seguida, na segunda etapa, os artigos foram avaliados na íntegra e, ao final desse processo, 58 (cinquenta e oito) documentos foram excluídos. Dentre os motivos de exclusão houveram 8 (oito) documentos excluídos por duplicidade, 16 (dezesesseis) artigos foram excluídos por não possuir disponibilidade de leitura gratuita. Já por não haver correlação entre transtorno depressivo maior (TDM) e estresse oxidativo (EO) foram excluídos 19 (dezenove) artigos, sem relação com TDM e sem relação com EO foram excluídos 13 (treze) e 2 (dois) documentos respectivamente para cada caso. Após a aplicação dos critérios de seleção, um total de 15 (quinze) artigos científicos foram incluídos nesta revisão.

Figura 1: Fluxograma de estratégia de busca.



Fonte: Autoria própria (2025).

3. Resultados e Discussão

No presente estudo, a busca realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, em 18 de agosto de 2024, resultou em 73 documentos (50 da base PubMed, 13 da base Scielo e 10 da base LILACS). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a leitura completa dos textos e verificação de sua adequação à temática, 55 artigos foram excluídos. Assim, 15 artigos científicos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para análise, sendo apresentados no Tabela 1.

Tabela 1: Trabalhos incluídos na revisão da literatura.

Título	Autores	Considerações / Temática
Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress biomarkers, depression, and anxiety symptoms in patients with multiple sclerosis	Khalatbari Mohseni et al. (2023)	Aponta a N-acetilcisteína como redutora do estresse oxidativo, melhorando a depressão e a ansiedade.
A multi-centre, double-blind, 12-week, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive N-Acetylcysteine for treatment-resistant PTSD	Kanaan et al. (2023)	Pontua os efeitos redutores do estresse oxidativo no cérebro pela N-acetilcisteína, o que diminui os sintomas depressivos.
Effects of crocin on inflammatory biomarkers and mental health status in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blinded clinical trial	Kouchaki et al. (2024)	Destaca o uso da crocina como potencial antidepressivo, mas sem efeitos sobre a inflamação e o estresse oxidativo.
Curcumin Reduces Depression in Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial	Yaikwawong et al. (2024)	Descreve a Curcumina como substância que reduz as vias do estresse oxidativo, como consequência, atenuação dos sintomas da depressão.
Altered blood parameters in "major depression" patients receiving repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy: a randomized case-control study.	Ozkan et al. (2024)	Analisa como a terapia de estimulação transcraniana repetitiva interfere no estresse oxidativo, mais especificamente no sistema nervoso, reduzindo a depressão.
The Effects of Probiotic Supplementation on Opioid-Related Disorder in Patients under Methadone Maintenance Treatment Programs.	Molavi et al. (2022)	Discute a relação entre a suplementação probiótica e o estresse oxidativo, ressaltando a melhora da depressão nesse processo.
A biphasic response to blueberry supplementation on depressive symptoms in emerging adults: a double-blind randomized controlled trial	Velichkov et al. (2024)	Aborda os efeitos positivos da suplementação com mirtilo selvagem na diminuição do estresse oxidativo, em adultos com sintomas depressivos.
Ad libitum consumption of milk supplemented with omega 3, 6, and 9 oils from infancy to middle age alters behavioral and oxidative outcomes in male mice	Silva Neto et al. (2022)	Analisa como a administração de ômega 9,3 e 6 podem gerar alterações positivas relacionadas com depressão, memória e estresse oxidativo.
Effects of thymoquinone in a rat model of reserpine-induced depression	Kuzay et al. (2022)	Apresenta os efeitos antioxidantes do medicamento Timoquinona como redutores da depressão induzida por reserpina em ratos.
Ayahuasca prevents oxidative stress in a rat model of depression elicited by unpredictable chronic mild stress	Xavier et al. (2021)	Avalia os mecanismos antioxidantes da ayahuasca e seus efeitos na depressão induzida pelo estresse oxidativo.
Dietary total antioxidant capacity as a preventive factor against depression in climacteric women	Oliveira et al. (2019)	Observar a relação do consumo de alimentos antioxidantes e a diminuição da depressão em mulheres no climatério.
Baicalin ameliorates chronic mild stress-induced depression-like behaviors in mice and attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress	Zhong et al. (2019)	Aborda os efeitos antidepressivos do glicosídeo flavonoide natural baicalina (BA), ressaltando sua mitigação do estresse oxidativo presente na depressão.
Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial	Silva et al. (2019)	Relaciona a prática de atividade física e a consequente diminuição do estresse oxidativo à medida que comportamentos depressivos decaem.
Antidepressant-like activity of ethanol extract of leaves of <i>Caesalpinia pulcherrima</i> in unstressed and stressed mice	Dhingra e Deepak (2021)	Avalia as atividades antidepressivas do extrato etanólico das folhas de <i>Caesalpinia pulcherrima</i> por meio do alívio do estresse oxidativo.
Effect of ethanol <i>Adiantum capillus-veneris</i> extract in experimental models of anxiety and depression	Rabiei e Setorki (2019)	Discute a ação de medicamentos anti-inflamatórios e seus efeitos antidepressivos.

Fonte: Autoria própria (2025).

No estudo produzido por Rabiei e Setorki (2019), ao induzir o estresse crônico imprevisível em ratos, houve o aumento expressivo de marcadores de peroxidação lipídica associado à redução da capacidade antioxidante celular. Essa relação é estabelecida porque o acúmulo anormal desse produto oriundo da peroxidação lipídica provoca a morte celular

nervosa ao lesar as membranas celulares e as funções mitocondriais, o que é favorável ao surgimento e agravamento de comportamentos associados à depressão em humanos.

Além disso, em humanos, Yaikwawong et al. (2024) investigaram como o estresse oxidativo pode estar relacionado à maior prevalência de depressão em pacientes obesos com diabetes tipo 2, sendo 19,1% em comparação com 10,7% da população geral. Para isso, utilizaram o método Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) para avaliar a eficácia da curcumina na redução da gravidade do quadro depressivo, analisando biomarcadores como serotonina, atividades antioxidantes e níveis de MAD. Os resultados indicam que, ao longo dos doze meses de análise, o grupo placebo, ao contrário do grupo controle, apresentou níveis elevados de MDA e ausência de considerável melhora na atividade antioxidante. Esses achados reforçam a relação entre estresse oxidativo e agravamento de sintomas depressivos em indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2. Em consonância, Li et al. (2023) destacam que a obesidade induz um estado de estresse oxidativo crônico por meio da disfunção do tecido adiposo, inflamação de baixo grau e disfunção mitocondrial, mecanismos que também estão associados à resistência à insulina e à inflamação neural. Dessa forma, o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio compromete vias metabólicas e neuronais sensíveis, o que favorece alterações neuroinflamatórias e disfunções cognitivas em pacientes diabéticos obesos. Assim, o estresse oxidativo surge como um mecanismo fisiopatológico central, integrando alterações metabólicas, inflamatórias e neuroquímicas e contribuindo para o desenvolvimento e o agravamento da depressão nessa população.

Outro estudo, Zhong et al. (2019), sugere que a baicalina, um glicosídeo flavonoide natural, revela potenciais efeitos antidepressivos em casos influenciados pelo estresse oxidativo. Isso foi visualizado uma vez que tal flavonoide se mostrou eficaz na diminuição de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais, em excesso, podem danificar células nervosas e agravar os sintomas depressivos. Ainda, Zhong et al. (2019) destaca que os efeitos da baicalina estão associados à regulação das vias de sinalização NMDAR/NR2B-ERK1/2 e CaMKII, assemelhando-se aos de antidepressivos. Desse modo, evidencia-se que o potencial da ação antioxidante da baicalina pode agir através de meios diretos ou indiretos, o que resulta, por exemplo, no aumento da atividade das enzimas antioxidantes ou até na eliminação de ROS (Li et al, 2025). Sob essa perspectiva, é notável que a baicalina age como uma possível opção terapêutica para reduzir sintomas depressivos, bem como estresse oxidativo.

Além disso, é válido destacar o estudo de Dhingra e Deepak (2021), o qual analisou as atividades antidepressivas do extrato etanólico das folhas de *Caesalpinia pulcherrima*, onde avaliou-se o impacto do extrato sobre o estresse oxidativo, envolvido no quadro depressivo, através de um experimento com camundongos induzidos ao estresse durante 21 dias. Foram administrados tanto o extrato dessas folhas, em três doses, quanto o antidepressivo fluoxetina para conferir os resultados experimentais. Sendo assim, percebeu-se que o extrato etanólico diminuiu os níveis plasmáticos de corticosterona e a atividade cerebral da MAO-A. Ademais, evidenciou-se que a fluoxetina e o extrato em questão apresentaram atividades antioxidantes consideráveis para os camundongos estressados e não estressados.

Foi destacado, ao longo da leitura de alguns artigos, alternativas relacionadas à ingestão de alimentos naturais promotores da mitigação do estresse oxidativo e, assim, de comportamentos associados à depressão. Nesse contexto, o chá da planta ayahuasca revelou possuir propriedades antioxidantes, pois aumenta as atividades serotoninérgicas e dopaminérgicas, o que confere caráter antidepressivo (Xavier et al., 2021). Contudo, algumas lacunas são observadas nos artigos, dentre elas os efeitos a longo prazo promovidos por esses elementos naturais. Isso pode ser observado na ingestão do mirtilo, que possui efeitos moduladores de humor, mas que confere aumento de biomarcadores do estresse oxidativo em longos períodos (Velichkov et al., 2024).

A respeito dos achados que envolvem o uso de terapias medicamentosas e suplementações para a redução do estresse oxidativo e, como consequência, da depressão, destaca-se a utilização da N-acetilcisteína (NAC), um antioxidante que auxilia na restauração dos níveis de glutatona (GSH), essencial para o combate ao estresse oxidativo e que, em pacientes com

transtornos depressivos, segundo Khalatbari Mohseni et al. (2023), apresenta-se significativamente reduzida. De modo semelhante, Kanaan et al. (2023) concorda com essa ideia, visto que evidencia que a NAC melhora a atividade das enzimas antioxidantes no cérebro, cenário esse que ilustra a promoção da atenuação de inflamações e a melhora de sintomas depressivos. Assim, terapias que utilizam N-acetilcisteína surgem como uma potencial estratégia no manejo da depressão associada ao estresse oxidativo. Complementar aos resultados desta revisão, estudo de Hu et al (2026) demonstrou o efeito da NAC na reversão de efeitos oxidantes relacionados a questões comportamentais, sinápticos e autofágicos relacionados ao efeito neurobiológico do antagonista seletivo MRS 2578 (MRS) utilizado para bloqueio do receptor de P2Y6R reduzindo os efeitos inflamatórios e depreciativos, tem-se que a ativação desse receptor produz comportamentos semelhantes à depressão.

Ademais, o estudo realizado por Molavi et al. (2022) indicou que a suplementação probiótica, por 12 semanas, em pacientes em tratamento com metadona apresentou resultados positivos na redução da depressão e modulação do estresse oxidativo. Isso porque, observa-se que pacientes com transtorno depressivo maior podem apresentar níveis de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em menor quantidade, o que impacta diretamente no aumento dos níveis de cortisol e no sono, já que essas bactérias atuam na regulação desse hormônio, sendo a suplementação com probiótico uma terapia promissora, mas ainda recente e que necessita de mais estudos (Kunugi, 2023). Quando comparado com o grupo placebo, os pacientes que receberam probióticos apresentaram uma melhora nos sintomas depressivos e aumento dos níveis plasmáticos de antioxidantes totais e glutathione (GSH). No entanto, é importante considerar que os pacientes do estudo estavam em uso concomitante de metadona, o que pode ter influenciado os efeitos observados. Dessa forma, a eficácia isolada dos probióticos ainda precisa ser mais investigada (Molavi et al., 2022).

A análise realizada por Silva Neto et al. (2022) sugere que a suplementação com ômega 3, 6 e 9, ao reduzir o estresse oxidativo e melhorar comportamentos depressivos em camundongos, pode representar um potencial tratamento para humanos. Isso ocorre devido a grande influência, principalmente, do ácido docosahexaenoico (DHA) - ácido graxo ômega-3 essencial -, presente nas membranas mitocondriais, que auxilia na redução do estresse oxidativo mitocondrial e na modulação do funcionamento da citocromo c oxidase, bem como na elevação da atividade de enzimas antioxidantes fundamentais nesse processo, como é o caso do superóxido dismutase dependente de manganês, promovendo efeitos positivos ao corpo humano (Oppedisano et al., 2020). Dessa forma, os resultados observados desde a infância até a meia-idade, indicam que tal abordagem nutricional poderia ser explorada como uma estratégia preventiva ou terapêutica para transtornos relacionados à depressão, embora sejam necessárias pesquisas clínicas adicionais para validar sua eficácia e segurança em populações humanas (Djuricic; Calder, 2021; Silva Neto et al., 2022).

Para complementar, foi avaliado os efeitos da Timoquinona (TQ), como também da associação TQ com citalopram, em ratos com depressão induzida por reserpina. Esta substância promove a depressão a partir do estresse oxidativo-nitrosativo, com a diminuição do estado antioxidante no córtex cerebral e no plasma, e, conseqüentemente, a elevação da concentração de substâncias oxidantes, como o óxido nítrico e o malondialdeído. Desse modo, em testes, foi possível analisar que a utilização de apenas TQ por 14 dias já conseguiu reduzir as alterações produzidas pela reserpina, estabelecendo sua ação antioxidante e antidepressiva. Ademais, a junção da TQ e citalopram exibiu resultados ainda mais satisfatórios quando comparado com a utilização única da TQ, com uma maior redução do estado oxidante, o que ressalta uma possível combinação para combater a depressão induzida por reserpina (Kuzay et al., 2022).

Sob outra ótica, estudos pré-clínicos e clínicos, que associam o estresse oxidativo à depressão, têm demonstrado que a manutenção de uma dieta rica em antioxidantes, como, por exemplo, vitamina E, glutathione, coenzima Q10 ou zinco, de uma forma geral, possui mais evidências quanto à atenuação dos sinais e sintomas depressivos, visto que essa associação, que pode conter tanto alimentos ricos em vitaminas e polifenóis, interfere diretamente no estresse oxidativo associado ao transtorno depressivo maior (Oliveira et al., 2019; Harsanyi et al., 2022). Somado a isso, a prática saudável de exercícios físicos, como

hidroginástica, também se revela como um potencial promotor de melhora do quadro depressivo, pois promove de forma direta a redução do dano oxidativo (Silva et al., 2019).

Por fim, além dessas alternativas atreladas a hábitos mais saudáveis, existe outra possibilidade conhecida como estimulação magnética transcraniana repetitiva, em que bobinas são posicionadas no couro cabeludo com a geração de pulsos magnéticos responsáveis por ações antidepressivas. Isso acontece por meio do aumento da expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (Ozkan et al., 2024). Dessa forma, a análise desses artigos aponta para um crescente enfoque dado a redução do estresse oxidativo como indutor antidepressivo, bem como sugere que mais estudos sejam feitos nesse âmbito, principalmente a longo prazo.

4. Considerações Finais

Diante dos resultados apresentados, é comprovada a relação notória e intrínseca entre o estresse oxidativo e o Transtorno Depressivo Maior, além de poder ser um marcador preditor da progressão da doença. Dessa maneira, abordagens terapêuticas antioxidantes complementares ao tratamento da depressão têm demonstrado efeitos promissores na modulação do estresse oxidativo e, conseqüentemente, na melhora dos sintomas depressivos. No entanto, ainda é preciso entender os mecanismos de ação das terapias antioxidantes analisadas de forma mais detalhada e precisa, bem como os seus efeitos a longo prazo. Portanto, sugere-se que sejam realizadas mais pesquisas para lapidar os mecanismos antioxidantes com efeitos antidepressivos.

Referências

- American Psychiatric Association. (2023). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR (Texto revisado)* (5ª ed.) [E-book]. ArtMed. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558820949/>
- Bhatt, S., Nagappa, A. N., & Patil, C. R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, 25(7), 1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2022). *Relatório de análise de impacto regulatório*. Ministério da Saúde. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/doc_tec/27.06.2022%20_%20PRT%20GM%201836.2022.pdf
- Correia, A. S., Cardoso, A., & Vale, N. (2023). Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants*, 12(2), 470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>
- Crossetti, M. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. *Rev Gaúcha Enferm.* 33(2):8-9. <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/9TrSVHTDtDGhcP5pLvGnt5n/?format=pdf&lang=pt>
- Dhingra, D., & Deepak. (2021). Antidepressant-like activity of ethanol extract of leaves of *Caesalpinia pulcherrima* in unstressed and stressed mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 18891. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000418891>
- Djuricic, I.; Calder, P. C. (2021). Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: an update for 2021. *Nutrients*, 13 (7), 2421. <https://doi.org/10.3390/nu13072421>
- Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. D. (2020). Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 30, 461–476. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09436-6>
- Filatova, E. V., Shadrina, M. I., & Slominsky, P. A. (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, 10(6), 1283. <https://doi.org/10.3390/cells10061283>
- Harsanyi, S., Kupcova, I., Danisovic, L., Klein, M (2022). Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 1, p. 578. <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
- Hu, y., Cong, Q., Jia, X., Zhua, Q., Zheng, C., Ali, T., Lia, S., Liang, R. & Feng, J. (2026). P2Y6 receptor blockade promotes depression-like symptoms through oxidative stress and impaired autophagy. *Free Radical Biology and Medicine*, 242, 203-219. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.268>
- Kanaan, R. A., Oliver, G., Dharan, A., Sendi, S., Maier, A., Mohebbi, M., Ng, C., Back, S. E., Kalivas, P., & Berk, M. (2023). A multi-centre, double-blind, 12-week, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive N-Acetylcysteine for treatment-resistant PTSD. *Psychiatry Research*, 327, 115398. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115398>

- Khalatbari Mohseni, G., Ramezani, M., Pasdar, Y., & Khodarahmi, M. (2023). Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress biomarkers, depression, and anxiety symptoms in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacology Reports*, 43(3), 382–390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37386885/>
- Kouchaki, E., Rafiei, H., Ghaderi, A., Azadchehr, M. J., Safa, F., Omidian, K., Khodabakhshi, A., Vahid, F., Rezapoor-Kaferoodi, B., Banafshe, H.-R., & Safa, N. (2024). Effects of crocin on inflammatory biomarkers and mental health status in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blinded clinical trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 83, 105454. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105454>
- Krittawong, C., Maitra, N. S., Qadeer, Y. K., Wang, Z., Fogg, S., Storch, E. A., Celano, C. M., Huffman, J. C., Jha, M., Charney, D. S., & Lavie, C. J. (2023). Association of depression and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*, 136(9), 881–895. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>
- Kunugi, H. (2023). Depression and lifestyle: Focusing on nutrition, exercise, and their possible relevance to molecular mechanisms. *Psychiatry and clinical neurosciences*, v. 77, n. 8, p. 420–433. <https://doi.org/10.1111/pcn.13551>
- Kuzay, D., Dileköz, E., & Özer, Ç. (2022). Effects of thymoquinone in a rat model of reserpine-induced depression. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e19847. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19847>
- Li, H., Ren, J., Li, Y., Wu, Q., & Wei, J. (2023). Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1134025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134025>
- Li, X., Xu, R., Zhang, D., Cai, J., Zhou, H., Song, T., Wang, X., Kong, Q., Li, L., Liu, Z., He, Z., Tang, Z., Tan, J., & Zhang, J. (2025). Baicalin: a potential therapeutic agent for acute kidney injury and renal fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 16, p. 1511083. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11795133/>
- Lu, Z., Pu, C., Zhang, Y., Sun, Y., Liao, Y., Kang, Z., Feng, X., & Yue, W. (2022). Oxidative Stress and Psychiatric Disorders: Evidence from the Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Antioxidants*, 11(7), 1386. <https://doi.org/10.3390/antiox11071386>
- Molavi, N., Rasouli-Azad, M., Mirzaei, H., Matini, A. H., Banafshe, H. R., Valiollahzadeh, M., Hassanzadeh, M., Saghazadeh, A. R., Abbaszadeh-Mashkani, S., Mamsharifi, P., & Ghaderi, A. (2022). The Effects of Probiotic Supplementation on Opioid-Related Disorder in Patients under Methadone Maintenance Treatment Programs. *International Journal of Clinical Practice*, 2022 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/1206914>
- Oliveira, N. G. de, Teixeira, I. T., Theodoro, H., & Branco, C. S. (2019). Dietary total antioxidant capacity as a preventive factor against depression in climacteric women. *Dementia & Neuropsychologia*, 13(3), 305–311. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-030007>
- Oppedisano, F.; Macri, R.; Gliozzi, M.; Musolino, V.; Carresi, C.; Maiuolo, J.; Bosco, F.; Núcera, S.; Zito, M. C.; Guarnieri, L.; Scarano, F.; Nicita, C.; Coppoletta, A. R.; Ruga, S.; Scicchitano, M.; Mollace, R.; Palma, E.; & Mollace, V. (2020). The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: Their role in cardiovascular protection. *Biomedicines*, 8 (9), 306. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090306>
- Orsolini, L., Latini, R., Pompili, M., Serafini, G., Volpe, U., Vellante, F., Fornaro, M., Valchera, A., Tomasetti, C., Fraticelli, S., Alessandrini, M., La Rovere, R., Trotta, S., Martinotti, G., Di Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2020). Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investigation*, 17(3), 207. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0171>
- Ozkan, B. N., Bozali, K., Boylu, M. E., Velioglu, H. A., Aktas, S., Kirpinar, I., & Guler, E. M. (2024). Correction: Altered blood parameters in “major depression” patients receiving repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy: a randomized case-control study. *Translational Psychiatry*, 14(1), 282. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02999-5>
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Editora da UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Pettorruso, M., d’Andrea, G., Martinotti, G., Cocciolillo, F., Miuli, A., Di Muzio, I., Collevicchio, R., Verrastro, V., De-Giorgio, F., Janiri, L., di Giannantonio, M., Di Giuda, D., & Camardese, G. (2020). Hopelessness, Dissociative Symptoms, and Suicide Risk in Major Depressive Disorder: Clinical and Biological Correlates. *Brain Sciences*, 10(8), 519. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080519>
- Rabiei, Z., & Setorki, M. (2019). Effect of ethanol *Adiantum capillus-veneris* extract in experimental models of anxiety and depression. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, e18099. <https://www.scielo.br/bjps/a/pfJGcnDkxdZwvXdfHMHkrxS/?lang=en&format=pdf>
- Risemberg, R. I. C. et al. (2026). A importância da metodologia científica no desenvolvimento de artigos científicos. *E-Acadêmica*. 7(1), e0171675. <https://eacademica.org/eacademica/article/view/675>
- Sarno, E., Moeser, A. J., & Robison, A. J. (2021). Neuroimmunology of depression. In *Advances in pharmacology* (Vol. 91, pp. 259–292). Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358921000181>
- Silva, L. A. D., Tortelli, L., Motta, J., Menguer, L., Mariano, S., Tasca, G., Silveira, G. D. B., Pinho, R. A., & Silveira, P. C. L. (2019). Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics*, 74, e322. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e322>
- Silva Neto, L. B., Chaves Filho, A. J. M., Casadevall, M. Q. F. C., Azevedo, O. G. R., Macêdo, D. S., & Vasconcelos, P. R. L. (2022). Ad libitum consumption of milk supplemented with omega 3, 6, and 9 oils from infancy to middle age alters behavioral and oxidative outcomes in male mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55, e12195. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2022e12195>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*. 104, 333–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Sobin, C., & Sackeim, H. (2025). The psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*. https://scholarworks.utep.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1145&context=pub_health_papers

Velichkov, M., Zsofia, B., Reekum, C. M. van, & Williams, C. M. (2024). A biphasic response to blueberry supplementation on depressive symptoms in emerging adults: a double-blind randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition (Print)*, 63(4), 1071-1088. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03311-9>

Xavier, J., Farias, C. P., Soares, M. S. P., Silveira, G. de O., Spanevello, R. M., Yonamine, M., Gamaro, G. D., Carvalho, H. W. de, & Cognato, G. de P. (2021). Ayahuasca prevents oxidative stress in a rat model of depression elicited by unpredictable chronic mild stress. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 48(2), 90–98. <https://doi.org/10.15761/0101-608300000000286>

Yaikwawong, M., Jansarikit, L., Jirawatnotai S., & Chuengsamarn, S. (2024) Curcumin reduces depression in obese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Nutrients*, 16 (15), 2414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39125295/>.

Zhong, J., Li, G., Xu, H., Wang, Y., & Shi, M. (2019). Baicalin ameliorates chronic mild stress-induced depression-like behaviors in mice and attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*