

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

A Eficácia da Curcumina na Diminuição dos Sintomas Depressivos: uma revisão sistemática

Anne Elise Salgueiro Ibanhe

Leonardo Lopes Augusti

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de
Conclusão Curso II – 0060029, como requisito
parcial para a graduação no Curso de Nutrição
da FSP/USP

Orientador: Profa. Dr. Elizabeth Aparecida
Ferraz da Silva Torres

São Paulo

2022

A Eficácia da Curcumina na Diminuição dos Sintomas Depressivos: uma revisão sistemática

Leonardo Lopes Augusti

Anne Elise Salgueiro Ibanhe



Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP

Orientador: Profa. Dr. Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

Eu, Leonardo, e a minha colega de curso, Anne, somos gratos pela confiança depositada na nossa proposta de projeto pela Profa. Dr. Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres, orientadora do nosso trabalho de conclusão de curso. Obrigado por nos manter motivados, e pelo suporte fornecido ao longo de todo o processo.

Agradecemos, também, à Universidade de São Paulo, em especial, o campus da Faculdade de Saúde Pública e todo o seu corpo docente.

Augusti, L. L., Ibanhe, A.E.S.. A Eficácia da Curcumina na Diminuição dos Sintomas Depressivos: uma revisão sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Nutrição]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP. 2022.

RESUMO

Introdução: A cúrcuma (*Curcuma longa* L.), popularmente conhecida como Açafrão da Terra, é comumente utilizada na culinária como condimento ou corante. A cúrcuma e seus metabólitos, em especial a curcumina, possui associações positivas na diminuição dos sintomas depressivos, seja como coadjuvante na terapia tradicional ou como terapia alternativa. Essa revisão sistemática busca avaliar a eficácia da mesma. **Objetivo:** O objetivo dessa monografia é verificar na literatura, seguindo o modelo de revisão sistemática, o potencial terapêutico da curcumina na diminuição dos sintomas depressivos. Os resultados dessa revisão podem ajudar na tomada de decisão nas diversas áreas da saúde com relação a diminuição dos sintomas depressivos.

Metodologia: A seleção dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed/Medline, Web of Science e EMBASE. Foram considerados os artigos com base nos seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados (ECR) em humanos e de ambos os sexos, incluindo todas as faixas etárias, disponíveis nos idiomas português e inglês, e publicados nos últimos dez anos (2012-2022). **Resultados:** Apenas na publicação do artigo.

Conclusão: Levando em consideração as limitações dos ECRs selecionados e da presente revisão sistemática, a intervenção de curcumina demonstrou efeitos positivos na redução de sintomas depressivos. A suplementação de curcumina pode ser considerada uma intervenção simples, segura e possivelmente eficaz.

Palavras-chave: “Curcumina”, “Deprimido”, “Ansiedade”, “Estresse”, “Transtorno de Humor”, “Depressão”.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGIA.....	9
3.1 Estratégia de busca.....	9
3.2 Critérios de elegibilidade.....	9
3.3 Extração de dados.....	10
3.4 Risco de viés na extração e síntese de resultados.....	10
4. RESULTADOS.....	10
4.1 Estudos selecionados.....	10
4.2. Principais características.....	10
4.3 Risco de viés.....	10
4.4 Sintomas depressivos.....	10
4.5 Tabelas de resultados e viés.....	10
5. DISCUSSÃO.....	10
6. CONCLUSÃO.....	11
7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO.....	11
8. REFERÊNCIAS.....	11

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença debilitante caracterizada por um ou mais episódios depressivos com duração de pelo menos duas semanas, envolvendo alterações significativas no estado de humor, na cognição, nos padrões do sono (insônia ou hipersonia), na manutenção do peso e do apetite, além da sensação de fadiga exagerada (American Psychiatric Association, 2013). Entre todas as condições médicas, o TDM é a segunda principal contribuinte para a carga de doenças crônicas, associado a uma elevação do risco de desenvolver diabetes mellitus, doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais (American Psychiatric Association, 2013).

Na população adulta, o TDM ocorre cerca de duas vezes mais em mulheres do que em homens, e afeta cerca de 6% da população adulta em todo o mundo (Bromet et al., 2011). Quando não diagnosticada e tratada, a depressão pode diminuir a qualidade de vida, além de aumentar o risco de dependência e morbidade (Vecchioli, 2018).

O Brasil é considerado o país mais ansioso e estressado da América Latina. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil, a depressão atinge cerca de 11,5 milhões de brasileiros (WHO, 2017). Enquanto isso, no mundo, a estimativa pode chegar a 300 milhões de pessoas (OPAS, 2015).

Embora as estimativas variem substancialmente entre os países por razões que, provavelmente, envolvem tanto substantivos quanto processos metodológicos, a prevalência de TDM, em um período de 12 meses, foi semelhante em dez países de alta renda (5,5%) e em oito de média e baixa renda (5,9%), mostrando que o TDM não é exclusivo de países pobres. Além disso, a idade média a qual se iniciam os episódios depressivos, a gravidade, o perfil dos indivíduos, os sintomas e dados sócio demográficos básicos são comparáveis entre diferentes países e culturas (Kessler, Bromet, 2013; Kendler et al., 2015).

Recentemente, os dados apontaram que o aumento do sofrimento psicológico, dos sintomas psíquicos e dos transtornos mentais, foi exacerbado nos últimos dois anos devido a Covid-19 (Brasil, 2020). De acordo com um estudo realizado por um grupo de pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), a prevalência de transtorno mental comum em um grupo de pacientes pós-covid (sintomatologia moderada ou grave) foi 32,2% maior do que o relatado na população geral brasileira (Damiano et al., 2022).

A *Curcuma longa* L. é uma planta originária da Índia e do sudeste da Ásia. Pertence à família *Zingiberaceae*, popularmente conhecida como "turmeric" em países de língua inglesa. Também é conhecida como "jiang huang" em países orientais, a exemplo da China, e como "haldi" no Paquistão. No Brasil, os seus nomes populares são "cúrcuma", "açafrão da terra" e "gengibre dourado" (Chin –chen et al., 2010).

Em sua composição, apresenta compostos denominados curcuminoides (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina), os quais são responsáveis pela pigmentação do rizoma (pigmento fenólico de cor amarelo avermelhado). A curcumina é a principal substância ativa da cúrcuma, além de apresentar na sua composição o carbinol, a resina, o amido, polissacarídeos (A, B, C e D), sais de potássio, açúcares, dentre outros (Grandi, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi constatado que as práticas não convencionais de saúde, tais como acupuntura, massoterapia, fitoterapia e técnicas manuais estão em desenvolvimento, e ganhando espaço de modo a complementar às terapias farmacológicas (OMS, 2008). Abrindo espaço para a popularização de compostos fitoterápicos como a curcumina.

Na literatura, a propriedade antiinflamatória da curcumina tem ganhado destaque, e demonstra um potencial antiinflamatório muito promissor (Chainani-Wu, 2003). Em uma revisão sistemática, ela foi comparada, no mesmo nível de ação, a fármacos bem conhecidos no mercado, por exemplo, o Ibuprofeno e o Diclofenaco (Marton, 2020).

Os mecanismos antiinflamatórios parecem estarem relacionados com a cascata do ácido araquidônico e com o bloqueio da ação do NF-κB (factor nuclear kappa B), que estão envolvidos na regulação das citocinas pró-inflamatórias, além de atuar nas enzimas ciclooxigenase, mieloperoxidase, 5-lipoxigenase, e isoforma indutível do óxido nítrico sintase (iNOS) (Ali, Shakir, Morton, 2012).

Além dos seus efeitos antibacterianos, antiinflamatórios e neuro protetivos, a curcumina também apresenta atividade antioxidante e combate o estresse oxidativo (Kaur et al., 2010; Heshimate et al., 2020; Lopresti, Hood, Drummond, 2012).

O efeito antidepressivo da curcumina é outro ponto de destaque na literatura, demonstrando diminuir os sintomas depressivos e potencialmente acelerar os benefícios de fármacos tradicionais utilizados no tratamento convencional da depressão (Asadi et al., 2019; Bergman et al., 2013; Kanchanatawan et al., 2018; Lopresti et al., 2014; Lopresti and Drummond, 2016; Lopresti et al., 2014; Sanmukhani et al., 2013; Jing-Jie Yu et al., 2015). A suplementação de curcumina, também, está associada com a melhora do humor, redução da sensação de fadiga, redução do estresse ocupacional e melhora na qualidade de vida (COX et al., 2014, 2020; Kuszewski et al., 2019; Nouri-Vaskeh et al., 2020; Sudheeran et al., 2016).

2. OBJETIVO

O objetivo dessa monografia é verificar na literatura, seguindo o modelo de revisão sistemática, o potencial terapêutico da curcumina na diminuição dos sintomas depressivos. Os resultados dessa revisão podem ajudar na tomada de decisão nas diversas áreas da saúde, auxiliando na diminuição dos sintomas depressivos. Se comprovada a sua eficácia e segurança, ela poderá ser utilizada no futuro como coadjuvante do tratamento tradicional ou como terapia alternativa.

3. MÉTODO

A presente revisão sistemática utilizou o Cochrane Handbook para assegurar a qualidade metodológica, e utilizou o Checklist da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir a qualidade da escrita científica.

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada em três bases de dados, sendo elas: PubMed/Medline, EMBASE e Web of Science. As palavras chaves utilizadas na busca foram: “curcumin”, “anxiety”, “stress”, “mood disorder”, “depress*”, “depression”. Dois autores fizeram a busca manualmente e separadamente a fim de levantar todos os artigos relacionados ao tema. As divergências de pesquisa foram levadas ao terceiro autor e resolvidas por consenso. Os artigos duplicados foram excluídos através do software de gerenciamento de referências bibliográficas, Mendeley.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade consistiram em ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados em humanos com a data de publicação entre 2012 e 2022, disponíveis nos idiomas Inglês ou Português. Todas as faixas etárias, de ambos os sexos, foram incluídas. Indivíduos com transtorno depressivo maior, sintomas depressivos, e outras condições que buscaram avaliar o estado de humor, estresse e ansiedade foram incluídos. O foco dessa revisão sistemática é abordar, de forma abrangente, o potencial terapêutico da curcumina na diminuição dos sintomas depressivos.

A seleção dos artigos científicos foi realizada por três pesquisadores (Leonardo, Anne, Elizabeth), separadamente, a fim de eliminar os riscos de viés de seleção.

3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois autores realizaram, individualmente, a extração dos resultados e a checagem da qualidade das evidências. Os pontos cruciais analisados foram: a metodologia utilizada, o tipo de estudo (duplo-cego, triplo-cego, cruzado...), a origem e composição do produto utilizado na intervenção, a duração do ensaio clínico, a intervenção aplicada, a discussão dos resultados, os cinco domínios de risco de viés (Rob2, 2019), e a conclusão dos autores. Divergências foram discutidas com o terceiro autor, onde foi obtido um consenso.

3.4 RISCO DE VIÉS NA EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE RESULTADOS

A ferramenta utilizada para a avaliação do risco de viés dos estudos selecionados foi a RoB 2.0, atualizada pela Cochrane em 2019, e tem como objetivo a avaliação do risco de viés em Ensaios Clínicos Randomizados (ECR). Os domínios avaliados pela ROB 2.0 são: viés no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, viés devido dados faltantes, viés na aferição dos desfechos, viés no relato dos desfechos.

A síntese de resultados foi realizada por dois autores, individualmente, para eliminar possíveis vieses pessoais. As divergências foram levadas ao terceiro autor para a formação de um consenso.

4. RESULTADOS

Apenas na publicação do artigo.

5. DISCUSSÃO

Apenas na publicação do artigo.

6. CONCLUSÃO

Considerando a quantidade e as limitações dos ECRs selecionados, a heterogeneidade das populações estudadas provocam algumas incertezas na eficácia da curcumina para a diminuição dos sintomas depressivos. Em suma, a curcumina pode ser uma intervenção simples de ser realizada, segura e tem o potencial de servir como coadjuvante no tratamento tradicional ou como terapia alternativa.

7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

Essa revisão sistemática busca trazer informações atualizadas a respeito do uso da curcumina na diminuição dos sintomas depressivos. Além de prover uma síntese da literatura atual para as instituições de saúde voltadas à pesquisa e, também, na prática clínica, auxiliando nas tomadas de decisões.

8. REFERÊNCIAS

ALI, T.; SHAKIR, F.; MORTON, J. Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication. *Digestion*, v. 85, p. 249–255, 2012

ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. *Tratado de Fitofarmacos e Nutracêuticos*. São Paulo: A C Farmacêutica, 2016. p. 364 – 373.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.DSM-5*: 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992p.

Asadi S, Gholami MS, Siassi F, Qorbani M, Sotoudeh G. Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2020 Apr;34(4):896-903.

Ataei- Almanghadim K, Farshbaf-Khalili A, Ostadrahimi AR, Shaseb E, Mirghafourvand M. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind

randomised controlled trial. *Complementary Therapy in Medicine Journal*. 2020 Jan;48:102267.

Balash, Y.; Mordechovich, M.; Shabtai, H.; Giladi, N.; Gurevich, T.; Korczyn, A.D. Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol. Scand*. 2013, 127, 344–350.

Barua, A.; Ghosh, M.K.; Kar, N.; Basilio, M.A. Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Ann. Saudi Med*. 2011, 31, 620-644

Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, Sokolik S, Lerner PP, Kreinin A, Polakiewicz J, Lerner V. Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Saúde mental e a Pandemia de Covid-19. Brasília, 2020. *Clinical Neuropharmacology*. 2013 May-Jun;36(3):73-7.

BROMET, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 9, 90 (2011).

Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003 Feb;9(1):161-8. doi: 10.1089/107555303321223035. PMID: 12676044.

Chin-Chen ML, Carda-Broch S, Bose D, Esteve-Romero J. Direct injection and determination of the active principles of spices using micellar liquid chromatography. *Food Chemistry*. 2010; 120(3): 915-920.

Cox, K.H.; Pipingas, A.; Scholey, A.B. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J. Psychopharmacol*. 2015, 29, 642–651.

Cox KHM, White DJ, Pipingas A, Poorun K, Scholey A. Further Evidence of Benefits to Mood and Working Memory from Lipidated Curcumin in Healthy Older People: A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Partial Replication Study. *Nutrients*. 2020 Jun 4;12(6):1678. doi: 10.3390/nu12061678. PMID: 32512782; PMCID: PMC7352411.

Damiano, R.F., et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. *General Hospital Psychiatry*. 2022 (75) 38-45.

Del porto J. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):6-11.

Dissertação apresentada para a obtenção do título de Mestra em Ciências. Área de concentração: Ciência e Tecnologia de Alimentos. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2015.

Fanaei,H;Khayat,S.Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal Neuropeptides,v.56,p.25-31,2016.

Fariolli- Vecchioli,S.; Saccchetti.;di Robilant,N.V.;Cutuli,D. The Role of Physical Exercise and Omega-3 Fatty Acids in Depressive Illness in the Elderly.Curr.Neuropharmacol.2018,16,308-326.

Fernandes, Helder Matheus, Souza, Ingrid & Fernandes, Daniele. (2021). Neuronutrição na ótica da ansiedade e depressão: perspectivas durante o processo de envelhecimento. 1. 1-13.

FIRMO, W. C. A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Cad. Pesq.,São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011, p. 90 – 95.

Fleck M, Lafer B, Sougey E, Del Porto J, Brasil M, Juruena M. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). Rev Bras Psiquiatr. 2003;25(2):114-22.

FLINT, J. & Kendler, K. S. The genetics of major depression. Neuron 81, 484–503 (2014). This comprehensive review describes the state-of-the-art insights into the genetics of MDD, why it is not easy to find consistent genetic variants of MDD and what should be done to unravel the genetics of MDD.

Fusar-Poli, L.; Voza, L.; Gabbiadini, A.; Vanella, A.; Concas, I.; Tinacci, S.; Petralia, A.; Signorelli, M.S.;Aguglia, E. Curcumin for depression: A meta-analysis. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2020, 60, 2643–2653.

Giltay, E.J.; Geleijnse, J.M.; Kromhout, D. Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction. Am. J. Clin. Nutr. 2011, 94, 1442–1450.

Gracioli, J.Brasil vive surtos de depressão e ansiedade. Jornal da Usp,2018.

Disponível: <https://jornal.usp.br/atualidades/brasil-vive-surto-de-depressao-e-ansiedade> [Internet]. Acesso em: 25 de novembro de 2022.

Grandi, T. S. M. Tratado das plantas medicinais: Mineiras, Nativas e Cultivadas. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014. p. 1076-1077.

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188531.

Jang, S.H., Kim, D.I., Choi, M.S., 2014. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern. Med.* 14, 11.

Kanchanatawan, B., Tangwongchai, S., Sughondhabhirom, A. et al. Add-on Treatment with Curcumin Has Antidepressive Effects in Thai Patients with Major Depression: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Neurotoxicity Research* 33, 621–633 (2018).

Kendler, K. S. et al. The similarity of the structure of DSM-IV criteria for major depression in depressed women from China, the United States and Europe. *Psychol. Med.* 45, 1945–1954 (2015).

Kessler, R. C. & Bromet, E. J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* 34, 119–138 (2013). This paper describes the general worldwide prevalence of MDD and the main contributing risk factors to the occurrence of depression.

Khayat, S., et al., 2014a. Effect of treatment with ginger on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2014, 5.

Kuszevski JC, Howe PRC, Wong RHX. An Exploratory Analysis of Changes in Mental Wellbeing Following Curcumin and Fish Oil Supplementation in Middle-Aged and Older Adults. *Journal Nutrients*. 2020 Sep 23;12(10):2902.

Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012 Aug;139(3):230-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.003. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872339.

Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders.* 2017 Jan 1;207:188-196.

Lopresti, A.L., Hood, S.D., Drummond, P.D., 2012. Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its anti-inflammatory, monoaminergic, immune-modulating and neuroprotective effects. *J. Psychopharmacol.* 26 (12), 1512–1524.

Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord.* 2014;167:368-75.

Lopresti AL, Maes M, Meddens MJ, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Neuropsychopharmacology Journal* .2015 Jan;25(1):38-50.

MARMITT, D. J. et al. Plantas medicinais da RENISUS com potencial anti-inflamatório: revisão sistemática em três bases de dados científicas. *Revista Fitos*, v. 9, n. 2, p. 129-144, 2015.

Marton LT, Barbalho SM, Sloan KP, Sloan LA, Goulart RA, Araújo AC, Bechara MD. Curcumin, autoimmune and inflammatory diseases: going beyond conventional therapy - a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(8):2140-2157. doi: 10.1080/10408398.2020.1850417. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33938775.

Moffitt, T. E. et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol. Med.* 40, 899–909 (2010).

Mokgalaboni K, Ntamo Y, Ziqubu K, Nyambuya TM, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Gabuza KB, Chellan N, Tiano L, Dlodla PV. Curcumin supplementation improves biomarkers of oxidative stress and inflammation in conditions of obesity, type 2 diabetes and NAFLD: updating the status of clinical evidence. *Food Funct*. 2021 Dec 13;12(24):12235-12249. doi: 10.1039/d1fo02696h. PMID: 34847213.

Palta, Priya PhD, MHS; Samuel, Laura J. PhD, MSN; Miller, Edgar R. III PhD, MD; Szanton, Sarah L. PhD, CRNP. Depression and Oxidative Stress: Results From a Meta-Analysis of Observational Studies. *Psychosomatic Medicine*: January 2014 - Volume 76 - Issue 1 - p 12-19 doi: 10.1097/PSY.0000000000000009.

PATTEN, S. B. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry* 9, 19 (2009).

RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

OPAS. DEPRESSÃO-OPAS/OMS.Paho.org.2015. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> .Acesso em:25 de Novembro de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Traditional medicine: definitions. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>>. Acessado em: 10 de set. 2008.

World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 ago. 2022.