

Avaliação do efeito antidepressivo de *Lepidium meyenii* (Maca Peruana) em estudos pré-clínicos e clínicos: uma revisão integrativa da literatura

Evaluation of the antidepressant effect of the *Lepidium meyenii* (Peruvian Maca) in preclinical and clinical studies: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-121

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 17/03/2023

Sara Cristina Schultz Rodrigues

Graduada em Biomedicina

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Blumenau

Endereço: R. Pandiá Calógeras, 272, Jardim Blumenau, Blumenau - SC,

CEP: 89010-350

E-mail: criisschultz2@gmail.com

Jullyanna Kathleen Andrade Evangelista Brandão

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Blumenau

Endereço: R. Pandiá Calógeras, 272, Jardim Blumenau, Blumenau - SC,

CEP: 89010-350

E-mail: jullykath18@gmail.com

Ana Paula Dalmagro

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Blumenau

Endereço: R. Pandiá Calógeras, 272, Jardim Blumenau, Blumenau - SC,

CEP: 89010-350

E-mail: anap.dalmagro@gmail.com

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas de incapacidade funcional e afeta cerca de 320 milhões de pessoas. Sua fisiopatologia pouco conhecida e tratamentos farmacológicos ineficientes impulsionam a busca de estratégias terapêuticas para essa desordem. Maca peruana (*Lepidium meyenii*) têm se mostrado um importante suplemento nutricional para aumentar libido e melhorar a sensação de bem-estar, mas seu potencial antidepressivo é pouco explorado. O objetivo da pesquisa é realizar uma revisão integrativa da literatura científica para avaliar o efeito antidepressivo de maca peruana (*L. meyenii*) em estudos pré-clínicos e clínicos. Foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados PubMed, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) mediante os termos extraídos do DeCS: "*Lepidium meyenii* AND depression" e/ou "*Lepidium meyenii* AND depressive". Foram revisados 16 artigos (1999-2022): 03 revisões de literatura, 08 artigos com experimentos pré-clínicos e 05 artigos sobre experimentos clínicos que se enquadraram na pergunta norteadora. As evidências pré-clínicas demonstram mais robustez quanto ao potencial antidepressivo de *L. meyenii* após exposição de animais a modelos de estresse crônico e cirúrgico, além da capacidade de modular níveis de neurotransmissores, corticosterona, neuroproteção e marcadores de estresse oxidativo. Quanto aos estudos clínicos, faltam ensaios que englobem um número significativo de sujeitos da pesquisa e maior tempo de observação comportamental dos participantes diante de situações

estressoras. O tratamento com maca peruana parece exercer efeito antidepressivo, além de praticamente não desencadear toxicidade aguda e crônica; entretanto, são necessários estudos para implementar esse suplemento com segurança no tratamento do TDM.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior, Maca Peruana, *Lepidium meyenii*.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is one of the leading causes of functional disability, affecting more than 320 million people. Its poorly known pathophysiology and ineffective pharmacological treatments drive the search for therapeutic strategies for this disorder. Peruvian maca (*Lepidium meyenii*) is an important nutritional supplement to increase libido and improve patients' well-being, but its antidepressant potential is poorly explored. The research aims to elaborate an integrative review of the scientific literature to assess the antidepressant effect of Peruvian maca (*L. meyenii*) in preclinical and clinical studies. A search for articles was carried out in the PubMed, LILACS, and Virtual Health Library (VHL) databases using the terms extracted from the DeCS: "*Lepidium meyenii* AND depression" and/or "*Lepidium meyenii* AND depressive". Sixteen articles were reviewed (1999-2022): 03 literature reviews, 08 articles with preclinical experiments, and 05 articles regarding clinical experiments that fit the guiding question. Preclinical evidence demonstrates more robustness regarding the antidepressant potential of *L. meyenii* after exposing animals to chronic and surgical stress models, in addition to the capacity to modulate neurotransmitters, corticosterone, neuroprotection levels, and oxidative stress markers. As for clinical studies, there is a lack of trials encompassing many research subjects and more extended behavioral observation of participants in stressful situations. Treatment with Peruvian maca seems to have an antidepressant effect and practically does not trigger acute and chronic toxicity; however, more studies could be done to implement this supplement safely in MDD treatment.

Keywords: Major Depressive Disorder, Maca Peruana, *Lepidium meyenii*.

1 INTRODUÇÃO

A depressão, também conhecida como Transtorno Depressivo Maior (TDM), é uma desordem de origem psiquiátrica que, apesar de não ter suas bases fisiopatológicas totalmente esclarecidas, pode ser uma condição desencadeada por traumas, estresse, genética, doença física (comorbidades), dentre outros [1]. É classificada como uma desordem extremamente incapacitante e complexa, ou seja, interfere diretamente na qualidade de vida e produtividade do indivíduo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a TDM atinge cerca de 4,4% da população mundial - ou 322 milhões de pessoas - sendo a maior prevalência em mulheres com 5,1% e homens com 3,6%. No Brasil há cerca de 5,8% da população com TDM, ou 11.548.577 milhões de pessoas acometidas [2].

Além de ser um transtorno com forte estigma social, outra característica da TDM é a dificuldade de diagnóstico. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) [3], para diagnóstico de TDM, cinco ou mais sintomas abaixo citados devem

estar presentes dentro de um período de duas semanas para iniciar com a medicação: (i) sentir-se deprimido a maior parte do tempo; (ii) diminuição do interesse em atividades diárias; (iii) alterações de apetite – ganho ou perda de peso; (iv) insônia ou hipersonia; (v) agitação ou retardo psicomotor; (vi) fadiga ou perda de energia; (vii) sentimento de inutilidade; (viii) capacidade diminuída de concentração; (ix) ideias recorrentes de morte/suicídio.

A primeira teoria postulada para explicar a TDM é a teoria monoaminérgica, que propõe uma desordem de humor por uma diminuição na disponibilidade dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina na fenda sináptica [4]. Com o passar dos anos, essa teoria foi sendo aprimorada e novas evidências apontaram que pacientes com depressão também podem apresentar aumento da ação das monoamina oxidases (MAO), disfunção dos autorreceptores, alterações nos receptores pós-sinápticos, depleção dos precursores de monoaminas, ineficiência das enzimas que sintetizam monoaminas e alterações de vias intracelulares de comunicação neuronal [1]. A maioria dos antidepressivos disponíveis atualmente no mercado tem o seu mecanismo de ação baseado nessa teoria e induzem aumento na disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica.

A escolha do fármaco antidepressivo deverá ser feita em função do seu perfil terapêutico, Santarsieri e Schwartz (2015) [5] apontam que além dos benefícios, é importante ressaltar os efeitos adversos e colaterais dos medicamentos, pois estes são fatores determinantes para adesão do paciente ao tratamento. Ainda de acordo com os autores, pode ocorrer uma reação de sedação mais intensa ou desinibidora, os efeitos colaterais dos antidepressivos na maioria são pela sua ação anticolinérgica, que podem acarretar: boca seca, alterações do ritmo cardíaco, sedação e sonolência, a maioria dos antidepressivos demoram em média 3-4 semanas para fazer efeito.

Diante da problemática exposta sobre o uso de fármacos tradicionais para o tratamento farmacológico da depressão, a busca de novos compostos antidepressivos é imprescindível [6]. O uso de plantas medicinais como alternativa terapêutica e esse conhecimento tradicional vem se associando ao científico para o uso do fitoterápico de forma segura, além de todos os benefícios podemos destacar o baixo custo. Segundo a OMS, em 1990, cerca de 65%- 80% dos países dependiam das plantas medicinais para o acesso à saúde básica [7].

Lepidium meyenii, também conhecida por Maca Peruana, é um tubérculo e seu cultivo tradicional ocorre nas montanhas peruanas. Há aproximadamente 13 ecotipos diferentes em seu cultivo, dividindo-se por cores: amarelo, cinza, branco, preto e roxa, sendo o tubérculo de cor amarela o mais comum. Ela é encontrada em forma de farinha, gelatinizada, néctares, extratos, bebidas, biscoitos, geleias e cápsulas [8]. A maca vem sendo utilizada como alimento funcional

nos últimos anos pois em sua composição química há proteínas, carboidratos, aminoácidos e minerais; além dos seus metabólitos secundários que têm papel ativo no organismo. O tubérculo também é muito utilizado para a melhora da performance sexual tanto feminina quanto masculina, atua nas doenças cardíacas e respiratórias, como anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígeno e na redução da glicose [9]. Entretanto, as propriedades farmacológicas da maca peruana quanto ao controle de condições de depressão e comportamentos associados, assim como neuroproteção, não são totalmente conhecidas na literatura. Dessa forma, a presente pesquisa objetivou revisar os estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis sobre a capacidade antidepressiva da planta.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa constitui-se de uma revisão integrativa de literatura científica. De acordo com Ercole et al. [10] e Souza et al. [11], uma revisão integrativa objetiva sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de forma que a expressão dos mesmos ocorra de maneira sistemática, ordenada e abrangente, além de construir um corpo de conhecimento. São seis os passos seguidos para a construção da revisão conforme os autores supracitados: (i) elaboração da pergunta norteadora; (ii) busca ou amostragem na literatura; (iii) coleta de dados; (iv) análise crítica dos estudos incluídos; (v) discussão dos resultados e (vi) apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora delimitada para tal busca foi: “*L. meyenii* possui efeito antidepressivo comprovado mediante experimentos pré-clínicos e clínicos?”. Foi realizada uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados PubMed, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através da utilização de dois termos combinados extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e combinados pelo operador booleano “AND”: “*Lepidium meyenii* AND depression” ou “*Lepidium meyenii* AND depressive”. Foram buscadas referências publicadas em inglês e português, entre os anos de 1999-2022.

Os critérios de inclusão basearam-se na apresentação de dados pelos artigos científicos que contribuíssem para subsidiar o conhecimento a ser construído diante da pergunta norteadora. Já como critérios de exclusão foram estabelecidos artigos com duplicidade de informações em bases científicas distintas e/ou incapacidade de acesso devido à publicação anterior ao ano de 1999.

3 RESULTADOS

Após busca minuciosa conforme explicitado no item anterior, foram submetidos à análise 16 artigos científicos sobre o tema proposto. desses artigos, 03 são revisões de literatura, 08 artigos relatam dados obtidos de estudos pré-clínicos com ratos/camundongos/linhagens celulares e 05 artigos disponibilizam resultados a partir de estudos clínicos. as principais informações coletadas estão representadas na tabela 1.

Tabela 1: Identificação dos artigos científicos de revisão, experimentais pré-clínicos e clínicos sobre *Lepidium meyenii* utilizados para a elaboração da pesquisa

Artigos de revisão		
Autor (es)	Publicado:	Principal (is) resultado (s)
Gonzales et al. [12]	2014	Efeitos positivos de maca peruana sobre espermatogênese, função reprodutora feminina, memória, depressão, ansiedade, osteoporose e síndrome metabólica. Entretanto, precisa ser investigada a toxicidade da planta.
Shanmohammadi et al. [13]	2019	Efeito antidepressivo e ansiolítico em pacientes com transtornos pós-menopausa. Os autores investigaram ainda outras opções medicinais oriundas do reino vegetal.
Peres et al. [14]	2020	Atividade regulatória de disfunção sexual, neuroproteção, melhora da performance de memória, antidepressiva, antioxidante, propriedades antineoplásica e anti-inflamatória.
Pré-clínicos		
Meissner et al. [15]	2006	Maca peruana pré-gelatinizada apresentou baixa toxicidade aguda em camundongos machos e fêmeas (> 15 g/Kg) e em ratos machos e fêmeas (> 5 g/Kg), equivalente a uma dose de 1 Kg para um humano de 66 Kg. Nas ratas submetidas à cirurgia de ovariectomia, o tratamento com maca (250 mg/Kg, duas vezes ao dia, 28 dias) foi capaz de aumentar estrógeno, progesterona e ACTH, além de promover efeito tipo-antidepressivo e sedativo, mas não efeito ansiolítico.
Rubio et al. [16]	2006	Camundongos fêmeas ovariectomizadas foram tratadas com maca peruana amarela, vermelha ou preta durante 21 dias (1 g/Kg). A cirurgia aumentou o tempo de imobilidade dos animais no TNF e comprometeu a capacidade de aprender tarefas de memória espacial, mas esses efeitos foram revertidos pela maca peruana, configurando um efeito tipo-antidepressivo da planta.
Pino-Figueroa et al. [17]	2010	Efeito neuroprotetor (87,9%) de fração extraída por pentano de maca peruana (30 µg/mL) frente à neurônios de lagostim (<i>Orconectes limosus</i>) submetidos à dano oxidativo por H ₂ O ₂ (0,001 µg/mL). Nos experimentos <i>ex-vivo</i> , 3 mg/Kg de maca promoveram diminuição do dano por oclusão da artéria cerebral média; em contrapartida, doses maiores (10 mg/Kg e 30 mg/Kg) aumentaram o dano pelo procedimento cirúrgico.
Ai et al. [18]	2014	Camundongos machos foram submetidos a protocolo de estresse crônico imprevisível moderado durante 6 semanas e receberam doses de maca de 125, 250 e 500 mg/Kg, além de fluoxetina 10 mg/Kg como controle positivo. Ao final do tratamento, os animais submetidos ao modelo apresentaram aumento do tempo de imobilidade (TSC), dosagem de corticosterona no soro, estresse oxidativo e diminuição na dosagem de neurotransmissores cerebrais. Os efeitos deletérios do modelo foram revertidos em sua maioria pelas doses de maca 250 e 500 mg/Kg e, parcialmente, pelo ISRS.
Qureshi et al. [19]	2017	Foram investigados os efeitos de <i>Lepidium meyenii</i> (LM) e <i>Epimedium sagittatum</i> (ES) avaliando sua ação envolvida na fertilização. Os camundongos foram divididos em 4 grupos (Grupo-A para controle, Grupo-B e Grupo-C com 300mg / kg e 500mg / kg oral com doses de extrato bruto respectivamente e Grupo-D para padrão). Ácido acetilsalicílico (300 mg/Kg, via oral) foi usado como o composto de referência. Os testes utilizados foram: Teste do campo aberto, teste de imersão da cabeça, teste do nado forçado, movimento de travessia da gaiola e diurese. Os resultados revelaram que o extrato bruto de LM causou uma significativa diminuição no número de contorções em 300 e 500 mg/Kg em comparação com o grupo controle,

		ES e droga padrão. Os resultados obtidos sugerem que o LM é altamente eficaz para o tratamento da impotência, reduz o estresse e comportamento depressivo.
Herrainz et al. [20]	2018	O estudo foi realizado para analisar a inibição da Monoamina Oxidase (MAO) por <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Peganum harmala</i> e <i>Lepidium meyenii</i> , que demonstraram melhorar e alterar o humor e o estado mental. Os extratos de <i>L. meyenii</i> (Maca) não inibiram a MAO, contrariamente às demais plantas.
Yu et al. [21]	2019	O estudo foi feito investigando efeitos neuroprotetores de extrato etanólico de Maca (EEM) e macamidas sobre neurotoxicidade induzida por corticosterona (CORT) em concentrações diferentes por grupo: Grupo controle sem tratamento, grupo 2 com 400 mM de CORT, grupo 3 com 400 mM de CORT + EEM (12.5, 25 e 50 mg/ ml) e 400 mM de CORT + Macamidas (5, 10, 25 mM) em células de feocromocitoma (PC12) de rato. As macamidas, principalmente a M 18:3, aumentaram os níveis de p-CREB e BDNF, sugerindo que pode melhorar a fosforilação e posteriormente ativando a síntese de BDNF, diminuindo assim a neurotoxicidade induzida por corticosterona.
Yu et al. [22]	2020	A administração de maca peruana (200 e 400 mg/Kg) diminuiu o tempo de imobilidade de camundongos ovariectomizados submetidos ao TNF, além de aumentar o consumo de sacarose. Foram verificados efeitos neuroprotetores nos animais expostos à corticosterone e diminuição dos mediadores inflamatórios como interleucinas e fator de necrose tumoral.

Clínicos

Gonzales et al. [23]	2002	Maca peruana gelatinizada aumentou a autopercepção de libido quando administrada por 12 semanas a 17 homens (1500 a 3000 mg) diariamente. O resultado não foi correlacionado com alteração plasmática de testosterona e/ou oestradiol, ou scores nas escalas Hamilton de depressão e ansiedade.
Meissner et al. [24]	2006	Toxicidade avaliada através de protocolos OECD em ratas fêmeas: dose considerada segura > 7,5 g/Kg. Em pacientes perimenopausa, a administração durante 2 meses (2 g/dia) aumentou estrógeno, FSH, progesterona, ACTH; além de reduzir pressão arterial, peso corporal, triglicérides, colesterol e sintomas associados ao climatério.
Brooks et al. [25]	2008	Maca (3,5 g/Kg) administrada durante 6-12 semanas a 16 mulheres em período pós-menopausa não exerceu efeito estrogênico e não alterou significativamente as dosagens de FSH, LH e SHBG. Entretanto, contribui para a autopercepção de melhora de sintomas depressivos, ansiosos e aumento da libido avaliados através de questionário.
Dording et al. [26]	2008	Uma dose de 3 g/dia de maca peruana administrada a pacientes em remissão de quadros de TDM e ansiedade, foi capaz de reduzir os efeitos adversos de ISRS e ADT na libido dos pacientes, além de manter o estado de humor livre de sintomas depressivos e ansiosos
Stojanovska et al. [27]	2014	3,3 g/dia de maca peruana fornecida a pacientes chinesas no período pós-menopausa durante 6 semanas, não elevou estradiol, FSH, TSH, SHBG ou diminuiu glicose, colesterol e citocinas inflamatórias. Entretanto, reduziu a pressão arterial e modulou os sintomas de depressão, ansiedade, sensação de bem-estar e saúde mental

Legenda: ADT - Antidepressivos tricíclicos; ACTH- Adrenocorticotrófico; BDNF - Brain-derived neurotrophic factor (fator Neurotrófico Derivado do Cérebro); CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CORT- Corticosterona; ES - *Epimedium sagittatum*; FSH - Hormônio Folículo Estimulante; ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina; LH - Hormônio Luteinizante; LM- *Lepidium meyenii*; MAO - Monoamina oxidase; p-CREB - Proteína de ligação responsiva ao AMPc (adenosina monofosfato cíclico); SHBG - Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; TNF- Teste do Nado Forçado; TSC- Teste da Suspensão pela Cauda.

4 DISCUSSÃO

A OMS preconiza que a depressão, no ano de 2020, foi o segundo fator determinante por incapacidades no mundo; além de estimar que 322 milhões de pessoas apresentem depressão mundialmente, acarretando despesas de mais de 43 bilhões de dólares em tratamento e perda de produtividade [2]. Mesmo com essa improdutividade e prejuízo na qualidade de vida observada na maioria das pessoas que sofrem com esse transtorno, a alta taxa de brasileiros que apresentam depressão ainda é desproporcional aos investimentos usados para o tratamento desses pacientes [28]. O Brasil configura-se na quinta posição no ranking mundial de pacientes com depressão, cerca de 5,9% da população com esse transtorno [2].

Contudo, temos alguns métodos de tratamento farmacológico disponíveis no mercado, visto que o consumo de antidepressivos vem aumentando consideravelmente, assim como o diagnóstico de transtorno depressivo na população [29]. Entretanto, a oferta de novos fármacos não cresce no mesmo ritmo. As medicações disponíveis para a depressão podem ser divididas em: Inibidores da MAO, Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Atípicos e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Inúmeros efeitos adversos são característicos ao consumo de antidepressivos, como: cefaleia, problemas gastrointestinais, alterações do sono, dificuldade na coordenação motora, impotência sexual, tolerância farmacológica. Além disso, sabe-se que cerca de 30-50% dos pacientes com depressão não apresentam melhora nos seus sintomas mesmo com o uso combinado de fármacos antidepressivos. Ainda, é relatado que os efeitos terapêuticos desses fármacos possam ser sentidos pelos pacientes apenas após a 3-4 semana de tratamento [5].

Diante da complexidade envolvida nas bases fisiopatológicas da depressão e dos problemas advindos com o uso de fármacos antidepressivos, a busca de novas estratégias para o tratamento da depressão é crucial. Nesse contexto, a natureza fornece uma vasta gama de biomoléculas que podem ser investigadas para tratar a depressão e outros transtornos. Estudos demonstram que compostos fenólicos e carotenoides possuem potencial antidepressivo pronunciado, como é o caso de resveratrol e luteína. Nesse sentido, buscou-se entender se o uso de maca peruana, uma raiz consumível como suplemento alimentar, poderia atuar como um composto antidepressivo em estudos pré-clínicos e clínicos [6].

A maca peruana tem nome científico de *Lepidium meyenii*, é um tubérculo cultivado por muitos séculos em áreas do Peru, sendo encontrado em tons de vermelho, amarelo, negro, branco e roxo [12]. É usada para melhorar a performance do sistema reprodutor masculino e feminino, pode auxiliar no tratamento de infecções respiratórias, auxilia na diminuição da pressão sistólica e diastólica, empiricamente também serve de coadjuvante em quadros de

ansiedade e depressão e vem sendo utilizada como alimento funcional por conta de sua composição química rica em proteínas, carboidratos, aminoácidos e minerais. Além dos metabólitos naturais encontrados em sua composição como esteróis, glucosinolatos, ácidos graxos insaturados de cadeia longa, isotiocianato de benzila e macamidas que atuam com ações bioativas [14]. As macamidas e macaenos, ou seja, os ácidos graxos de cadeia longa, desempenham um papel importante no aumento da libido, agindo como anti-inflamatórios, com ação antioxidante, anticancerígenos, neuro e cardioprotetores e agindo na redução da glicose [9].

Estudos demonstram que o uso da Maca peruana vem apresentando aumento do desejo sexual em homens saudáveis, independentemente de alteração de humor ou dos níveis séricos de testosterona [12-14]. Algumas publicações relatam um possível efeito antidepressivo da maca peruana, mas pouco se sabe sobre essa ação antidepressiva, muitos estudos ainda precisam ser feitos para confirmar essa atividade. Diante disso, revisamos a literatura científica para fomentar informações pré-clínicas e clínicas sobre efeitos comportamentais desencadeados pela maca peruana.

As evidências pré-clínicas levantadas apontam que maca peruana não desencadeia reações tóxicas em camundongos machos em fêmeas após a administração de 2 gramas na forma gelatinizada e período observacional de sintomas durante 14 dias [15]. Os mesmos autores também expuseram novos grupos de camundongos machos e fêmeas a doses superiores de maca (1, 5, 10 e 15 g/Kg), além de ratos e ratas (0,5, 1, 2 e 5 g/Kg) conforme protocolos da OECD (Organization for Economic Cooperation and Development). A dose letal (LD50) foi estipulada para camundongos > 15 g/Kg e > 5 g/Kg para ratos. Os pesquisadores avaliaram ainda os efeitos comportamentais da maca peruana (500 mg/Kg/dia) em ratas submetidas à ovariectomia e, após 28 dias de tratamento com a planta, foram submetidas aos testes do nado forçado, sedativo, labirinto em cruz elevado e para capacidade cognitiva. O sangue dos animais foi analisado quanto à dosagem de estrogênio, progesterona, cortisol, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireoestimulante (TSH), T3, T4, ferro, colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade ou low density lipoprotein (LDL-c) e lipoproteína de alta densidade ou high density lipoprotein (HDL-c). Maca reduziu estrogênio e progesterona nas ratas ovariectomizadas, além de modular cortisol e ACTH, e tendência a diminuir lipídeos circulantes. Quanto à avaliação comportamental, a maca foi capaz de restituir o aumento no tempo de imobilidade desencadeado pela cirurgia configurando efeito tipo-antidepressivo e sedativo, mas não ansiolítico. Infelizmente, os autores não usaram controle positivo para os testes.

Ainda no ano de 2006, Rubio et al. [16] trataram camundongos fêmeas ovariectomizadas com extrato aquoso de maca peruana 1 g/Kg durante 21 dias (maca amarela, vermelha ou preta). Após o período de tratamento, os autores constataram aumento do peso corporal e peso uterino, sugestivo de modulação por aumento de progesterona pela maca. Já nos testes comportamentais (nado forçado + Morris Water Maze), todas as espécies de maca desencadearam redução na imobilidade dos animais no teste do nado forçado (efeito tipo-antidepressivo) e a maca preta se mostrou mais eficiente em restaurar aprendizagem de memória. Novamente, os autores não utilizaram fármacos como controles positivos para os testes.

O potencial neuroprotetor de maca foi testado por Pino-Figueroa et al. (2010) [17] em células neuronais de Orconectes limosus (uma espécie de lagostim) expostas à dano oxidativo com H_2O_2 (0,001 mol/L) e tratadas com a fração pentano nas concentrações de 0,1; 0,3; 1; 3; 10 e 30 $\mu\text{L/mL}$ de maca peruana. Em um outro set de experimentos, ratos adultos e machos foram submetidos à cirurgia para induzir oclusão da artéria cerebral medial e receberam como tratamento farmacológico maca nas doses de 3, 10 e 30 mg/Kg. 24 horas depois, os animais foram anestesiados e o cérebro coletado. Os resultados apontam neuroproteção de 87,9% quando as células neuronais foram submetidas a 30 $\mu\text{g/mL}$ da fração pentano e 6,7% quando submetidas a 0,1 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, a concentração maior demonstrou mais capacidade de adequação das formas dendríticas e aumento de densidade quando comparada a concentrações menores. Contraditoriamente, os experimentos ex-vivo mostram que maca 3 mg/Kg antes da cirurgia e 1 hora após o procedimento resultou na redução de 23-13,5% de dano tecidual, entretanto doses superiores de 10 e 30 mg/Kg aumentaram o dano tecidual em 31,7%-29,4%.

Em um dos poucos estudos em que os autores utilizaram fármaco de controle positivo para os testes, Ai et al. (2014) [18] demonstraram que a fração éter de petróleo nas doses 125, 250 e 500 mg/Kg, além de fluoxetina 10 mg/Kg, administradas durante seis semanas a camundongos submetidos à modelo de estresse crônico imprevisível moderado, foram capazes de modular respostas comportamentais no teste de suspensão pela cauda, teste do campo aberto, dosagem de corticosterona no soro, histologia do tecido cerebral, dosagem de monoaminas e espécies reativas de oxigênio. Os resultados dos autores mostram que seis semanas de tratamento com duas maiores doses de maca (250 mg/Kg e 500 mg/Kg) e fluoxetina (10 mg/Kg) diminuíram o tempo de imobilidade dos animais submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível moderado e fluoxetina e maca 500 mg/Kg aumentaram a distância percorrida no teste do campo aberto (TCA) e número de rearings. As seis semanas de exposição ao modelo aumentaram o nível de corticosterona, mas apenas as doses superiores de maca regrediram essa elevação. Importante, noradrenalina e dopamina diminuíram no tecido cerebral dos

camundongos expostos ao modelo, e dopamina aumentou com as três doses de maca testadas, já noradrenalina aumentou apenas maca a 500 mg/Kg e fluoxetina. Não foi constatada alteração no conteúdo de serotonina cerebral. Os padrões de estresse oxidativo elevados pelo modelo foram restabelecidos apenas após a administração de maca nas três doses, mas não do ISRS.

Digno de nota, o teste de suspensão pela cauda é um dos mais empregados para screening de compostos com efeito antidepressivo. O mesmo é conduzido em animais presos pela cauda com ajuda de uma fita adesiva, para que fiquem em uma situação de desconforto, por um tempo de 6 minutos, onde é observado o período total e o período de imobilidade desse animal. Primeiramente, ele agirá com intuito de escapar da situação, sem conseguir, pode agir de forma que fique imóvel. Compreendendo que os animais expostos a fármacos antidepressivos submetidos a esse teste, tem menor período de imobilidade em relação ao grupo controle, o grupo tratado apresentando resultados menores de imobilidade, propõe uma ação antidepressiva [30].

Já o teste do campo aberto consiste em um retângulo construído em madeira com a parte dianteira em vidro. Suas dimensões geralmente são: (40 x 50 x 60 cm) dividido em nove quadrados iguais. O teste é empregado em um tempo total de 6 minutos, com o objetivo de avaliar a dinâmica locomotora da atividade exploratória do animal, uma vez que tem por instinto reconhecer o novo ambiente mesmo sendo exposto a uma situação de conflito. Os parâmetros utilizados geralmente são atividade locomotora no aparelho, observando o número de vezes que o animal cruza as linhas marcadas no chão com as quatro patas e a atividade de levantar sobre as patas dianteiras, também conhecido como rearing [31].

Importante ressaltar as investigações de Qureshi et al. (2017) [19], analisando o potencial ligado a fertilização de maca peruana e *Epimedium sagittatum*. Foi feita uma avaliação da atividade analgésica, onde verificou-se uma considerável redução no número de contorções em comparação ao controle. O comportamento dos animais utilizando o extrato bruto foi verificado através da separação dos mesmos em grupos: os três primeiros grupos receberam veículo, diazepam, imipramina (fármacos padrão-ouro); já os outros quatro grupos receberam os extratos brutos das plantas em doses de 300 e 500 mg/Kg. A atividade do sistema nervoso foi observada utilizando os testes de campo aberto, nado forçado, teste de mergulho de cabeça e travessia da gaiola. O ciclo de reprodução mostrou resultados importantes no uso de *L. meyenii* com filhotes saudáveis que sobrevivem muito bem e são mais ativos em comparação com filhotes do grupo controle. Esses resultados ajudam no uso seguro para fertilidade e para melhorar as funções corporais. O peso corporal não demonstrou aumento nem diminuição com

L. meyenii, mas há um leve aumento no peso a 500 mg/kg de extrato bruto de *E. sagittatum*, que pode ser devido à sua ação depressora no SNC.

O mecanismo de ação antidepressivo da maca peruana parece não ser através da modulação da monoamina-oxidase. De acordo com Herrainz e Guillen (2018) [20], onde avaliaram a influência de *Hypericum perforatum*, *Peganum harmala* e *L. meyenii* na MAO-A humana, a maca não foi capaz de inibir a enzima, contrapondo às demais plantas. Vale ressaltar que a preparação das amostras foi feita através de CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência).

Já Yu et al. (2020) [22], investigaram efeitos protetores de extratos de etanol de Maca (EEM) e Macamidas sobre neurotoxicidade induzida por CORT em células de rato PC 12. Foram administradas dosagens variadas por grupos: controle, grupo com 400 mM de CORT, grupo com 400 mM de CORT + EEM (12.5, 25 e 50 mg/ml) e 400 mM de CORT + Macamidas (5, 10, 25 mM). O estudo demonstrou que o tratamento com CORT diminuiu a viabilidade celular e causou elevação de lactato desidrogenase (LDH) nas células. Entretanto, EEM e macamidas aumentaram a viabilidade celular e diminuíram a liberação de LDH, sendo a atividade neuroprotetora de M18:3 superior ao EEM. Os resultados obtidos apontaram que EEM e macamidas exercem efeitos protetores contra a citotoxicidade induzida por CORT, e que as macamidas podem ser neuroprotetores potenciais em EEM.

Em 2019, Yu et al. (2019) [21] investigaram os mesmos efeitos protetores de maca contra efeitos de neurotoxicidade induzida por CORT e H₂O₂. Os autores utilizaram o extrato etanólico de maca, em doses de 100, 200 e 400 mg/Kg. Os animais foram divididos de forma aleatória em 6 grupos, com 8 ratos em cada grupo, CORT foi injetado via subcutânea a 40 mg/kg uma vez por dia por 21 dias consecutivos, o EEM foi administrado por via oral e o fármaco padrão utilizado foi fluoxetina 20 mg/Kg. Os testes comportamentais dos animais, incluindo teste de preferência de sacarose, teste de campo aberto e teste de nado forçado, foram realizados após o término do tratamento com CORT. Posteriormente, os ratos foram anestesiados e sacrificados para mensurar o conteúdo das citocinas pró-inflamatórias e verificar os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro ou brain-derived neurotrophic factor (BDNF) em seus hipocampos. O EEM foi capaz de reverter o comportamento tipo-depressivo induzido por corticosterona, além de reduzir o conteúdo de citocinas pró-inflamatórias e promover neuroproteção no modelo de neurotoxicidade induzido por H₂O₂. Os resultados sugerem ainda que os efeitos neuroprotetores apresentados por EEM podem estar relacionados à elevação dos níveis de BDNF no hipocampo e a promoção da neurogênese. A neurogênese se

caracteriza por desempenhar um papel de grande importância na função cognitiva e na plasticidade sináptica.

Com base nos trabalhos apresentados sobre o efeito tipo-antidepressivo da maca em estudos pré-clínicos, pode-se observar que os principais resultados envolvem a administração da planta em doses a partir de 100 mg/Kg até 1 g/Kg, por volta de 21 dias. Vários foram os testes comportamentais empregados. Cabe ressaltar ainda que *L. meyenii* foi capaz de modular proteína de ligação responsiva ao AMPc (CREB) e BDNF no hipocampo dos animais, além de promover neuroproteção diante à vários agentes neurotóxicos. Entretanto, são necessários estudos com outras doses da planta para fortalecer as evidências quanto aos seus efeitos comportamentais.

Os achados clínicos quanto ao potencial antidepressivo de maca peruana incluem a sua administração de maca desidratada e gelatinizada (1500 a 3000 mg) diariamente a um grupo de 17 homens com idade entre 21-56 anos durante 12 semanas, aumentando o desejo sexual dos participantes da pesquisa de acordo com autopercepção dos mesmos. Os autores coletaram amostras venosas para mensurar testosterona e estradiol no período de 4, 8 e 12 semanas de tratamento. Já comportamentos associados à depressão e ansiedade foram avaliados por critérios da escala Hamilton Depression Rating Scale e Hamilton Anxiety Rating Scale, respectivamente. Os autores salientam que a autopercepção quanto ao desejo sexual melhorou a partir da oitava semana de tratamento, mas não teve correlação positiva e parece ter sido independente ao aumento de testosterona e/ou oestradiol, ou dos resultados obtidos nas escalas Hamilton aplicadas [23].

Já no ano de 2006, Meissner et al. [24] avaliaram a toxicidade de maca em ratas fêmeas de acordo com os protocolos OECD. A LD50 para a maca foi estabelecida em >7,5 g/Kg pois não foram observados sinais de toxicidade histopatológica. Nessa mesma ocasião, os autores testaram um grupo de 20 mulheres (41-50 anos) em período perimenopausa, que foram separadas em dois grupos distintos e um deles recebeu 2 g/dia de maca em cápsulas. Após dois meses de administração, a maca aliviou os sintomas de climatério (74-84%), associado a um aumento no estrógeno e hormônio folículo-estimulante (FSH), progesterona, ACTH. As participantes também demonstraram diminuição na pressão arterial, peso corporal, triglicerídeos e colesterol HDL. Os sintomas comportamentais do período pré-menopausa foram aliviados, como o estado depressivo, nervosismo, sensação de perda de controle e palpitações.

Efeitos benéficos no período pós-menopausa também foram relatados por Brooks et al. (2008) [25], onde 16 mulheres (50-60 anos) com amenorreia de pelo menos 12 meses, cansaço,

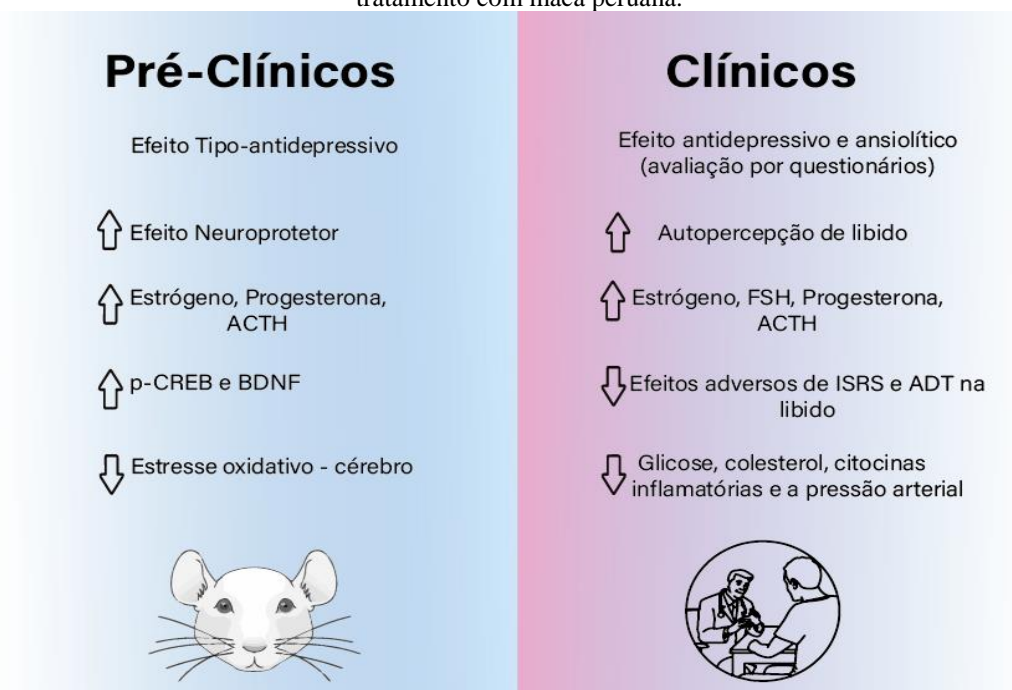
falta de energia, dificuldade de dormir e ondas de calor de média severidade, receberam 3,5 g/dia de maca por 06-12 semanas. Nas semanas de número 6 e 12, foram coletadas amostras de sangue para dosagem de FSH, hormônio luteinizante (LH), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). As mulheres responderam questionários sobre sua percepção quanto ao sentimento de melhora de seus sintomas físicos e psicológicos através de questionário GCS (Green Climactery Scale) – para elencar sintomas depressivos e ansiosos. A maca não exerceu efeito estrogênico nas mulheres em período pós-menopausa, mas contribuiu para o melhoramento dos sintomas psicológicos associados ao climatério (ansiedade, depressão e disfunção sexual).

Um grupo de 20 pacientes (17 mulheres + 3 homens) foram submetidos a acompanhamento para constatação da remissão dos quadros de depressão e ansiedade. O diagnóstico de TDM ocorreu através do DSM e da escala Hamilton Rating Scale for Depression, considerado um período inicial com 17 pontos ou mais, e um período final com menos de 10 pontos. Já os sintomas de ansiedade foram tabulados com menos de 10 pontos na Hamilton Rating Scale for Anxiety. Diante da perspectiva, Dording et al. (2008) [26] administraram ISRS por 8 semanas e mais 4 semanas de dose de manutenção com outro ISRS ou ADT. Além disso, o grupo inicial foi dividido: 10 indivíduos receberam maca a 1,5 g/dia e 10 indivíduos receberam maca a 3 g/dia. Ao final de 12 semanas, o grupo tratado com maca 3 g/dia demonstraram diminuição da interação dos antidepressivos tradicionais na libido, além de melhora nos sintomas de autopercepção quanto aos efeitos adversos de antidepressivos. A observação de comportamentos sexuais como inabilidade de ter um orgasmo, atraso no período de orgasmo com masturbação ou relação, falta de ereção/lubrificação foi categorizada pelos próprios participantes.

Em um dos últimos relatos com experimentos clínicos presentes na literatura, Stojanovska et al. (2015) [27] recrutaram 29 mulheres em período pós-menopausa (46-59 anos), que receberam 3,3 g/dia de maca ou placebo por 6 semanas a 12 semanas. Um dos critérios de inclusão na pesquisa era a condição de estarem amenorreicas por 12 meses ou mais. As dosagens sanguíneas foram realizadas na semana 6 e 12: estradiol, FSH, SHBG, TSH, colesterol total e frações, glicose e citocinas inflamatórias. Os comportamentos foram avaliados através dos questionários: Greene Climacteric, SF-36 versão 2, Women's Health Questionnaire e Utian Quality of Life Scales. Diante das averiguações, os autores remetem que a maca não exerceu efeito hormonal ou imuno-biológico nos pacientes, mas pareceu reduzir os sintomas de depressão, ansiedade e psicológicos e melhorar pressão diastólica, além da percepção de saúde mental e no estado das participantes.

Diante do exposto, percebe-se que os estudos clínicos analisados sobre o potencial antidepressivo de *L. meyenii* apresentam como importantes limitações em comum uma amostra com baixo número de participantes, além de avaliação de critérios subjetivos quanto ao comportamento depressivo e ansioso desses pacientes através da avaliação por questionários. Em alguns desses artigos, pode-se notar que indivíduos tratados com placebo demonstraram aumento da sensação de bem-estar, presumindo uma alteração comportamental não resultante da planta. Dessa forma, é indispensável que protocolos inovadores sejam seguidos à luz dessa perspectiva. A figura 1 contrapõe os principais achados referentes aos estudos pré-clínicos e clínicos com maca peruana.

Figura 1. Efeitos comportamentais e bioquímicos relatados em estudos científicos pré-clínicos e clínicos após o tratamento com maca peruana.



5 CONCLUSÃO

O TDM tem sido referenciado como uma das grandes preocupações da comunidade científica nos últimos anos, devido ao pouco conhecimento de sua fisiopatologia, aos tratamentos com eficácia questionável e ao intenso comprometimento que gera na qualidade de vida dos pacientes. A busca de novas estratégias para tratamento farmacológico é tida como urgente. Nesse contexto, a maca peruana foi avaliada quanto às evidências já presentes na literatura sobre seu potencial efeito antidepressivo em estudos pré-clínicos e clínicos.

O efeito antidepressivo da planta parece ser mais robusto em modelos animais com condições controladas, além de promover neuroproteção e modular vias bioquímicas que

culminam na produção de fatores neurotróficos; entretanto, não se percebe efeito da maca sobre a MAO-A. Importante também salientar que as principais limitações encontradas nos estudos pré-clínicos são doses variáveis da planta, grupos com poucos animais distribuídos e não há comparação entre machos e fêmeas. Já nos estudos clínicos, há uma evidente contradição de resultados quanto ao seu potencial antidepressivo. Contudo, vale salientar que as limitações dos estudos clínicos são ainda mais evidentes: a avaliação dos participantes está sendo feita através de questionários (subjetividade), o número de participantes é baixo e o tempo observacional é limitado. À vista do exposto, *L. meyenii* demonstra potencial biológico e comportamental para que novos estudos sejam delimitados com o propósito de explorar seus efeitos e mecanismo de ação.

AGRADECIMENTOS

As pesquisadoras agradecem à Sociedade Educacional de Santa Catarina – SOCIESC, especialmente ao curso de Biomedicina, pelo amparo no desenvolvimento da pesquisa. As autoras agradecem ao banco de imagens Mind The Graph pelos recursos utilizados na construção da figura 1. Os dados expostos no presente artigo foram compilados na construção do TCC das então acadêmicas Sara e Jullyanna.

REFERÊNCIAS

1. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(1):55-68, doi: 10.1056/NEJMra073096.
2. World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
4. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry.* 113(504):1237-64, doi: 10.1192/bjp.113.504.1237.
5. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context.* 2015;4:212290, doi: 10.7573/dic.212290.
6. Bahramsoltani R, Farzaei MH, Farahani MS, Rahimi R. Phytochemical constituents as future antidepressants: a comprehensive review. *Rev Neurosci.* 2015;26(6):699-719, doi: 10.1515/revneuro-2015-0009.
7. World Health Organization. The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. 2011. Geneva.
8. Castilho EB. Estrategias de comercialización maca hacia el mercado de Canadá. *San Martín Emprendedor.* 2014;5(2):22-32.
9. Xia C, Deng J, Chen J, Zhu Y, Song Y, Zhang Y, Li H, Li C. Simultaneous determination of macaenes and macamides in maca using an HPLC method and analysis using a chemometric method (HCA) to distinguish maca origin. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2019;29(6):702-709, doi:10.1016/j.bjp.2019.05.009.
10. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Rev. Min. Enferm.* 2014;18(1):1-260, doi: 10.5935/1415-2762.20140001.
11. Souza MT, da Silva MD, de Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein.* 2010; 8(1):102-106.
12. Gonzales GF, Villaorduña L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. *Rev. peru. med. exp. salud publica;* 31(1):100-110.
13. Shahmohammadi A, Ramezanpour N, Mahdavi Siuki M, Dizavandi F, Ghazanfarpour M, Rahmani Y, Tahajjodi R, Babakhanian M. The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health.* 2019 Sep;25(3):131-141, doi: 10.1177/2053369119841166.
14. Peres NSL, Bortoluzzi LCP, Marques LLM, Formigoni M, Fuchs RHB, Droval AA, Cardoso FAR. Medicinal effects of Peruvian maca (*Lepidium meyenii*): a review. *Food Funct.* 2020;11(1):83-92, doi: 10.1039/c9fo02732g.

15. Meissner HO, Mrozikiewicz P, Bobkiewicz-Kozłowska T, Mscisz A, Kedzia B, Lowicka A, Reich-Bilinska H, Kapczynski W, Barchia I. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats. *Int J Biomed Sci.* 2006 Sep;2(3):260-72.
16. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006 Jun 23;6:23, doi: 10.1186/1472-6882-6-23.
17. Pino-Figueroa A, Nguyen D, Maher TJ. Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca). *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jun;1199:77-85, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05174.x.
18. Ai Z, Cheng AF, Yu YT, Yu LJ, Jin W. Antidepressant-like behavioral, anatomical, and biochemical effects of petroleum ether extract from maca (*Lepidium meyenii*) in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *J Med Food.* 2014 May;17(5):535-42, doi: 10.1089/jmf.2013.2950. Epub 2014 Apr 14.
19. Qureshi M, Mehjabeen -, Noorjahan -, Muhammad S, Siddiqui FA, Baig I, Ahmad M. Phytochemical and biological assessments on *Lepidium meyenii* (maca) and *Epimedium sagittatum* (horny goat weed). *Pak J Pharm Sci.* 2017 Jan;30(1):29-36.
20. Herraiz T, Guillén H. Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 15;2018:4810394, doi: 10.1155/2018/4810394.
21. Yu Z, Jin W, Cui Y, Ao M, Liu H, Xu H, Yu L. Protective effects of macamides from *Lepidium meyenii* Walp. against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells. *RSC Adv.* 2019;9:23096-23108, doi: 10.1039/C9RA03268A.
22. Yu Z, Jin W, Dong X, Ao M, Liu H, Yu L. Safety evaluation and protective effects of ethanolic extract from maca (*Lepidium meyenii* Walp.) against corticosterone and H₂O₂ induced neurotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;111:104570, doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104570.
23. Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C, Castillo S. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia.* 2002 Dec;34(6):367-72, doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00519.x.
24. Meissner HO, Reich-Bilinska H, Mscisz A, Kedzia B. Therapeutic Effects of Pre-Gelatinized Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) used as a Non-Hormonal Alternative to HRT in Perimenopausal Women - Clinical Pilot Study. *Int J Biomed Sci.* 2006 Jun;2(2):143-59.
25. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause.* 2008;15(6):1157-62, doi: 10.1097/gme.0b013e3181732953.
26. Dording CM, Fisher L, Papakostas G, Farabaugh A, Sonawalla S, Fava M, Mischoulon D. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS Neurosci Ther.* 2008 Fall;14(3):182-91, doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00052.x.

27. Stojanovska L, Law C, Lai B, Chung T, Nelson K, Day S, Apostolopoulos V, Haines C. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(1):69-78, doi: 10.3109/13697137.2014.929649.
28. Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão a alocação dos recursos da saúde? *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016;25(4): 845-848.
29. Ribeiro AG, Cruz PL, Marchi CK, Tirapelli RC, Miasso IA. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19(6), 1825-1833.
30. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;85(3):367-70, doi: 10.1007/BF00428203.
31. Rodrigues AL, da Silva GL, Mateussi AS, Fernandes ES, Miguel OG, Yunes RA, Calixto JB, Santos AR. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*. *Life Sci*. 2002 Feb 8;70(12):1347-58, doi: 10.1016/s0024-3205(01)01498-9.