

Artigo de Revisão

Rhodiola rosea* L. reduz os sintomas de depressão – revisão sistemática**Rhodiola rosea* L. reduces the depression symptoms – A systematic review****Maria Cristina de Oliveira¹, Thwphysow Fhelyphy Ferreira Santos², Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos³**

Oliveira MC, Santos TFF, Santos JSG. *Rhodiola rosea* L. reduz os sintomas de depressão – revisão sistemática / *Rhodiola rosea* L. reduces the depression symptoms – A systematic review. Rev Med (São Paulo). Rev Med (São Paulo). 2025 nov.-dez.;104(6):e-227539.

RESUMO: Introdução: A fisiopatologia da depressão tem sido associada com a atrofia do hipocampo, inflamação neural, baixa atividade de neurotransmissores monoaminérgicos e altos níveis de cortisol. Antidepressivos tradicionais têm efeitos colaterais, os quais levam pacientes a abandonar o tratamento. Alternativas naturais estudadas incluem o uso de *Rhodiola rosea* L. (RR) no tratamento de depressão leve a moderada. Esta revisão sistemática foi realizada para verificar a efetividade da RR em humanos com depressão leve a moderada. **Métodos:** As bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase e Science Direct foram utilizadas para a busca dos estudos. Os termos “Salidroside”; “Rhodioloside”; “*Rhodiola rosea*”; “depression”; “depressive disorder”; “depression, chemical” e “human” foram utilizados. Estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, bem como suas qualidades metodológicas, foram avaliados por dois revisores. **Resultados:** O extrato de RR foi avaliado em três estudos e reduziu a intensidade dos sintomas em humanos com depressão leve a moderada com base na escala Hamilton e Inventário de Depressão de Beck. **Conclusão:** O uso de extrato de *Rhodiola rosea* reduz a severidade dos sintomas da depressão.

PALAVRAS-CHAVE: Antidepressivos; Crassulaceae; Transtorno depressivo.

ABSTRACT: Introduction: The pathophysiology of depression has been associated with hippocampal atrophy, neural inflammation, lower activity of monoaminergic neurotransmitters, and high cortisol levels. Traditional antidepressants have side effects, which lead patients to abandon treatment. Studied natural alternatives include the use of *Rhodiola rosea* L. (RR) for treating mild to moderate depression. This systematic review was performed to verify the effectiveness of RR in humans with mild to moderate depression. **Methods:** The PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase, and Science Direct databases were used to search for studies. The terms used were “Salidroside”; “Rhodioloside”; “*Rhodiola rosea*”; “depression”; “depressive disorder”; “depression, chemical”; and “human”. Studies which met the eligibility criteria, as well as their methodological quality, were assessed by two reviewers. **Results:** The RR extract was evaluated in three studies and reduced the intensity of symptoms in humans with mild to moderate depression based on Hamilton Scale and Beck’s Depression Inventory. **Conclusion:** The use of *Rhodiola rosea* extract reduces the severity of depression symptoms.

KEY WORDS: Antidepressive agents; Crassulaceae; Depressive disorder.

¹. Universidade de Rio Verde, Faculdade de Medicina Veterinária, Rio Verde, GO. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3024-2276>. E-mail: cristina@unirv.edu.br.

². Universidade de Rio Verde, Faculdade de Medicina Veterinária, Rio Verde, GO. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7574-3748>. E-mail: thwphysowfhelyphy@gmail.com.

³. Universidade de Rio Verde, Faculdade de Medicina, Rio Verde, GO. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1114>. E-mail: guimaraes.js.br@gmail.com.

Endereço para correspondência: Caixa postal 244, Rio Verde, GO, Brasil. 75.901-970.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo têm um transtorno depressivo, e as mulheres são mais afetadas do que os homens¹. A depressão é um problema de saúde pública que cresce a cada ano, principalmente após a pandemia de COVID-19², e é uma condição heterogênea com uma grande variedade de sintomas clínicos³. A fisiopatologia da depressão tem sido associada à atrofia hipocampal^{4,5}, inflamação neural^{6,7}, menor atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos⁸ e altos níveis de cortisol⁹, entre outros fatores.

Em pacientes depressivos, é comum o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina IL-1 β e IL-6, bem como o fator de necrose tumoral (TNF- α), além dos níveis mais elevados de óxido nítrico sintase e ciclooxigenases¹⁰. As citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-6 também podem ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)¹¹ e aumentar os níveis de cortisol⁹.

A hipótese da depressão devido à deficiência ou desequilíbrio de neurotransmissores monoaminérgicos tem sido considerada há muito tempo. A deficiência de serotonina (SER) no cérebro pode exacerbar emoções negativas, como humor depressivo, descontentamento, medo, ansiedade, hostilidade e isolamento¹². De acordo com Liu et al.¹³, pacientes depressivos apresentam níveis mais baixos de SER em comparação com indivíduos saudáveis. Uma pequena síntese de SER pode ocorrer na depressão, ou a depressão pode causar uma redução na síntese de SER e provocar comportamento depressivo¹⁴.

O estresse, comum na depressão, pode ativar o HPA, causando um aumento na secreção de glicocorticoides e diminuindo a neurogênese hipocampal¹⁵. Liu et al.¹⁶ mostraram que a adrenalectomia pode promover a neurogênese no hipocampo em adultos, demonstrando a relação entre a função adrenal e a neurogênese. Os antidepressivos tradicionais têm vários efeitos colaterais, o que leva muitos pacientes a abandonarem o tratamento^{17,18}. A não adesão ao tratamento resulta em um maior risco de recaída^{19,20} e, de acordo com Sansone e Sansone²¹, a taxa de não adesão é de cerca de 52% aos seis meses de tratamento com antidepressivos. Assim, alternativas naturais têm sido estudadas, como o uso de *Rhodiola rosea* L. ou seus componentes no tratamento da depressão leve a moderada.

R. rosea L. (RR), também conhecida como raiz dourada, tem distribuição circumpolar no hemisfério norte, desde o baixo Ártico até regiões de alta temperatura da Ásia, Europa e América do Norte²², e seu extrato (RRE) aumenta a capacidade mental e reduz a fadiga²³. A salidroside (SAL) é o principal componente da RR e apresenta numerosas propriedades farmacológicas²⁴.

Adaptógenos são um grupo farmacológico de preparações herbais que melhoram a atenção e a resistência à fadiga, além de reduzir falhas cognitivas induzidas pelo estresse e distúrbios relacionados aos sistemas neuroendócrino e imunológico²⁵. RR é considerada uma planta adaptogênica e RRE e SAL estão associadas a efeitos neuroprotetores e antioxidantes^{26,27}. Os efeitos positivos das plantas nas funções cognitivas e na redução da fadiga mental e física são bem conhecidos em humanos, conforme demonstrado por Ishaque et al.²⁸; Cropley et al.²⁹;

Dimpfel et al.³⁰, e Koop et al.³¹.

Aproximadamente 140 compostos diferentes foram isolados do RR²⁵, e os principais são SAL, rosavina, resina, rosarina, tirosol e rosiridina³² e, de acordo com Amsterdam e Panossian³³, SAL e tirosol são as substâncias ativas, enquanto as outras são inativas. Os produtos comerciais à base de RR são, geralmente, padronizados para 1% de SAL e 3% de rosavina^{30,34}.

Brown et al.³⁵ mencionaram que o RR pode estimular centralmente os receptores noradrenérgicos, adrenérgicos e serotoninérgicos, melhorando o humor. As raízes de *R. rosea* podem inibir a MAO-A, agindo como um potente antidepressivo, e a MAO-B, controlando a demência³⁶. Em um estudo com estudantes, Cropley et al.²⁹ demonstraram que o uso de 400 mg de RR/dia reduziu os níveis de ansiedade, estresse, raiva, confusão, depressão, sonolência e melhorou o humor após 14 dias de tratamento.

Esta revisão sistemática dos efeitos do RR em humanos com depressão leve a moderada foi realizada para verificar sua eficácia, possíveis mecanismos de ação e segurança.

METODOLOGIA

Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

As bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase e Science Direct foram utilizadas para a busca de estudos em 30 de julho de 2023. Estudos clínicos, em humanos, foram incluídos na busca. Foram utilizados os termos “Salidroside”; “Rhodioloside”; “*Rhodiola rosea*”; “depressão”; “transtorno depressivo”; “depressão química”; e “humano” e a estratégia de busca foi (Salidroside OU rhodioloside OU *Rhodiola rosea*) E (depressão OU transtorno depressivo OU depressão química) E humano. A pergunta foi: “Qual é a eficácia da *Rhodiola rosea* na redução dos sintomas de depressão?”

Os acrônimos pacientes, intervenção, comparação e desfechos (PICO) foram usados para determinar os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática, conforme segue:

- Pacientes – humanos com depressão leve a moderada.
- Intervenção – Extrato de *Rhodiola rosea* L. (RRE).
- Comparação – placebo ou antidepressivo tradicional.
- Resultados – uma melhoria nos sintomas depressivos.

Os critérios de inclusão foram estudos (1) com humanos com depressão leve a moderada, (2) com extrato de *R. rosea* no tratamento, (3) contendo um grupo de controle (placebo ou antidepressivos tradicionais), (4) pesquisa original e estudo revisado por pares, (5) sem restrição de idioma ou ano de publicação. Os critérios de exclusão foram (1) estudos que não correspondiam a pesquisas originais, (2) estudos duplicados encontrados em mais de um banco de dados, (3) estudos envolvendo uma condição clínica diferente da depressão, (4) estudos envolvendo outra planta (diferente de *Rhodiola rosea*), e (5) estudos envolvendo seres humanos saudáveis.

Seleção de estudos

Os títulos e resumos foram exportados para a plataforma

Rayyan³⁷, onde foram avaliados por dois revisores para identificar os estudos que potencialmente atendem aos critérios de inclusão. Na fase seguinte, os estudos selecionados foram lidos e avaliados na íntegra com base nos critérios de elegibilidade. Discrepâncias foram identificadas e resolvidas por meio de discussão entre os revisores ou com um terceiro revisor, se necessário.

Duplicatas foram detectadas pela justaposição do nome do autor e excluídas na primeira fase (avaliação de títulos e resumos).

Processo de extração de dados

Dois revisores extraíram dados de cada estudo de forma independente. Os seguintes dados foram obtidos e analisados a partir dos estudos selecionados: autoria; ano de publicação; intervenção, duração e principais resultados obtidos com as Escalas de Avaliação da Depressão de Hamilton e com o Inventário de Depressão de Beck.

A qualidade metodológica dos estudos

Dois autores avaliaram independentemente a qualidade metodológica de todos os estudos incluídos. Para avaliar o risco de viés nos estudos, foi utilizada a ferramenta NICE³⁸. Discrepâncias foram identificadas e resolvidas por meio de discussão entre os autores.

Houve uma heterogeneidade substancial entre os estudos, o que foi prejudicial à meta-análise. Portanto, foi realizada uma síntese narrativa sem análise estatística ou de sensibilidade.

Este estudo foi registrado no Prospero com o número de

registro CRD42022339894.

RESULTADOS

Seleção de estudos

Após executar os algoritmos de busca com operadores booleanos e termos de linguagem livre, foram obtidas 489 referências. Após o processo de triagem das publicações encontradas, utilizando os filtros de banco de dados para artigos de pesquisa, 152 estudos potencialmente elegíveis foram exportados para a plataforma Rayyan. Após a filtragem de duplicatas e a avaliação dos títulos (primeira triagem), resumos (segunda triagem) e textos completos (terceira triagem), 3 estudos atenderam aos requisitos desta revisão sistemática (Figura 1).

Características dos estudos

Três estudos sobre o efeito do extrato de *Rhodiola rosea* no tratamento da depressão foram incluídos na revisão (Tabela 1). Os estudos foram realizados com humanos depressivos, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 70 anos, diagnosticados com depressão leve a moderada, com uma pontuação inicial ≥ 13 no Inventário de Beck e ≥ 21 na escala de Hamilton³⁹; ≥ 18 anos, pontuação ≥ 10 na escala de Hamilton e pontuação 3-4 na Escala de Impressão Clínica Geral⁴⁰; 18-50 anos de idade, pontuação > 12 na escala de Hamilton e pontuação 3-4 na Escala de Impressão Clínica Geral⁴¹. O medicamento usado como controle positivo foi a sertralina^{39,41}.

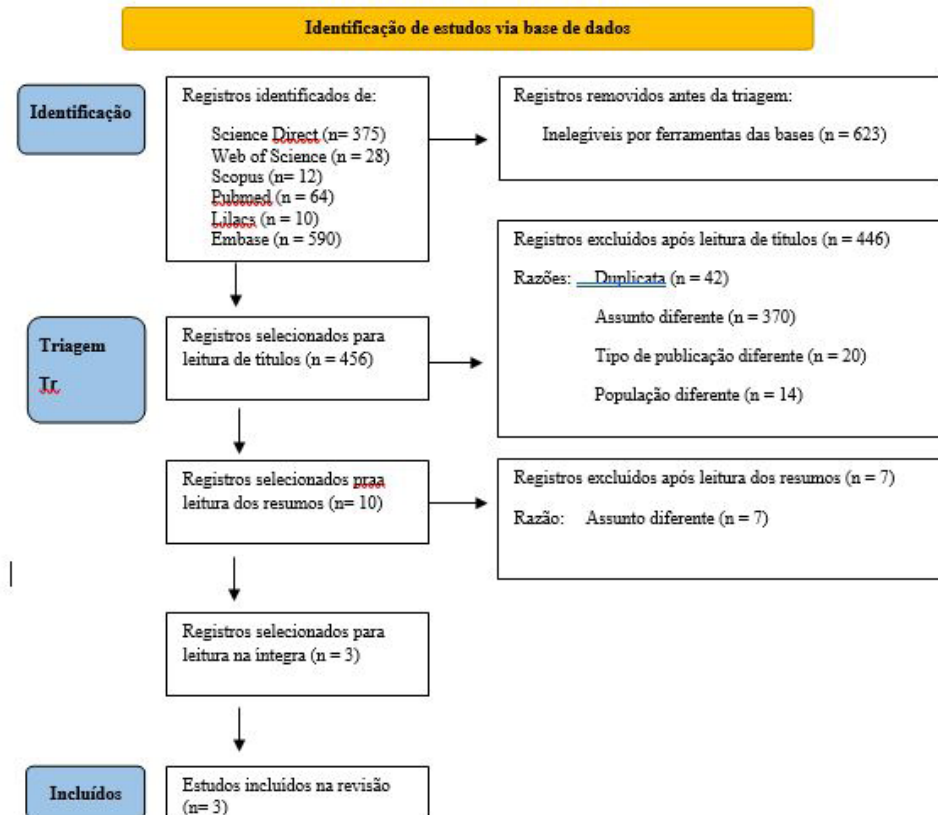


FIGURA 1 - Fluxograma do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática sobre uso de *Rhodiola rosea* ou salidrosideo no tratamento de depressão

TABELA 1 - Características dos estudos incluídos sobre os efeitos do extrato de *Rhodiola rosea* (RRE) em humanos com depressão leve a moderada

Autoria	Desenho	Participantes, idade	Nível de evidência ¹	Duração (d)
Darbinyan et al. ³⁹	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Homens e mulheres, 18 – 70 anos	IB	42
Mao et al. ⁴⁰	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Homens e mulheres, > 18 anos	IB	84
Gao et al. ⁴¹	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Homens e mulheres, 18 – 50 anos	IB	84

¹IB – Evidence level I; good quality B. According to Johns Hopkins Nursing Evidence Based Practice (2023)

Principais efeitos da administração de RRE em humanos com depressão leve a moderada

A avaliação dos efeitos do RRE nos tratamentos de humanos foi realizada utilizando as Escalas de Avaliação da Depressão de Hamilton e o Inventário de Depressão de Beck. A escala de Hamilton é mais utilizada para avaliar a gravidade da depressão em pacientes que já foram diagnosticados com transtorno depressivo⁴². O Inventário de Depressão de Beck é mais utilizado para avaliar os sintomas depressivos e sua gravidade em uma população normal ou com transtornos

psiquiátricos⁴³.

Em dois dos três estudos, houve uma redução mais significativa na gravidade dos sintomas de depressão devido ao uso de RRE (300-680 mg/d) pelas escalas HAM-D e BDI, em comparação com o uso de SER ou placebo^{39,41}. Não houve diferença entre os tratamentos RRE e SER no estudo de Mao et al.⁴⁰, possivelmente devido à má distribuição dos pacientes com depressão leve a moderada entre os grupos experimentais, no entanto, os pacientes que tomaram RRE e sertralina tiveram 1,4 e 1,9 vezes mais chances de melhora, respectivamente, em comparação com o grupo placebo (Tabela 2).

TABELA 2 - Principais resultados obtidos com humanos deprimidos tratados ou não com extrato de *Rhodiola rosea*

Autoria	Intervenção	Nível de depressão pela Escala de Hamilton	Nível de depressão pelo IDB
Darbinyan et al. ³⁹	Placebo (n=31) RRE – 340 mg/d (n=30) 680 mg/d (n=30)	↓ RRE (340 e 680 mg/d)	↓ RRE (340 e 680 mg/d) Efeito maior com RRE a 680 mg/d
Mao et al. ⁴⁰	Placebo (n=18) RRE - 300 mg/d (n=20) SER - 50 mg/d (n=19)	Não houve diferença entre os tratamentos	Não houve diferença entre os tratamentos
Gao et al. ⁴¹	Placebo + SER – NR (n=33) SER + RRE – 300 mg/d (n=34) SER + RRE – 600 mg/d (n=33)	↓ com RRE (300 e 600 mg/kg) e com SER	↓ com RRE (300 e 600 mg/kg) e com SER

IDB – Inventário de Depressão de Bech; SER – sertralina; NR – não reportado

Segurança do uso de *Rhodiola rosea*

Os dados sugerem que a administração de RR é segura. No estudo de Mao et al.⁴⁰, 63,2% dos pacientes relataram efeitos adversos ao usar sertralina, em comparação com 30% e 16,7% dos pacientes que relataram efeitos adversos devido ao uso de RRE ou placebo, respectivamente. Nenhum paciente interrompeu prematuramente a terapia com RRE ou placebo. Dois pacientes interromperam o tratamento com sertralina devido a palpitações (n=1) e por dor de cabeça, insônia e disfunção sexual (n=1). Nos estudos de Darbinyan et al.³⁹ e

Gao et al.⁴¹, nenhum paciente relatou efeitos adversos graves do medicamento, e nenhum interrompeu os tratamentos devido à falta de adesão aos tratamentos prescritos. No estudo de Gao et al.⁴¹, ainda é mencionado que mais pacientes relataram eventos adversos relacionados usando sertralina + placebo do que sertralina + cápsula de RR.

DISCUSSÃO

Dois estudos^{40,41} não mencionaram se os grupos receberam o mesmo cuidado além da intervenção estudada.

Nenhum dos estudos relatou se os investigadores foram mantidos cegos em relação a outros fatores de confusão e prognósticos importantes, de acordo com a ferramenta Nice₃₈. Todos os estudos incluídos descreveram os detalhes da preparação da intervenção (quantidade de constituintes ativos ou inativos por forma de unidade de dosagem). A descrição insuficiente da preparação da intervenção é uma falha comum, impedindo a comparação futura dos resultados entre os ensaios clínicos randomizados.

De acordo com Lu et al.⁴⁴, o uso de RRE em doses variando de 100 a 1500 mg/d não mostrou efeitos adversos quando utilizado em 183 indivíduos. A falta de efeitos adversos devido ao uso de RR também foi relatada por Bernatoniene et al.⁴⁵.

A patogênese da depressão é um processo complexo e tem sido associada à atrofia neuronal ou perda de plasticidade neuronal no córtex pré-frontal e no hipocampo⁴⁶, níveis baixos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)⁴⁷. O estresse crônico causa um aumento nos níveis de cortisol e ativa o sistema imunológico, resultando em níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias⁴⁸. A ativação da resposta imune no sistema nervoso central, principalmente através da ativação da microglia e dos astrócitos, desempenha um papel no desenvolvimento de processos degenerativos no cérebro^{49,50}.

Altos níveis de cortisol podem causar atrofia no hipocampo⁵¹ e redução nas reservas serotoninérgicas^{52,53}, e de acordo com Tafet et al.⁵⁴, altos níveis de cortisol aumentam a recaptura de serotonina, reduzindo os níveis de serotonina nas sinapses.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) modula o crescimento e a sobrevivência neuronal, e de acordo com Tang et al.⁵⁵ e Agapouda et al.⁵⁶, o RRE aumenta a expressão de BDNF no hipocampo de ratos, indicando o efeito neuroprotetor do RR. Além disso, Lee et al.⁵⁷ e Wang et al.⁵⁸ demonstraram o efeito anti-inflamatório do RR ou do salidrosideo, seu principal componente bioativo, com a inibição da expressão de IL-6 e TNF- α e da geração de óxido nítrico, reduzindo a neuroinflamação que, por sua vez, pode levar a distúrbios neurodegenerativos^{59,60}. O mecanismo de ação do RRE é baseado em seus componentes constituintes, principalmente a salidrosideo. A salidrosideo tem efeitos neuroprotetores e mitiga os sintomas de depressão em humanos devido à melhoria das funções neuronais, à integridade e proliferação das células hipocâmpais, à redução dos processos de neuroinflamação, ao aumento dos níveis de serotonina e à redução dos níveis de cortisol^{61,62}.

A atividade neuroprotetora é atribuída à diminuição do estresse oxidativo e ao aumento das enzimas antioxidantes⁶³. A diminuição da inflamação através da supressão dos fatores pró-inflamatórios sintase do óxido nítrico induzível (iNOS), IL-1 β e TNF- α no cérebro foi observada em camundongos pela administração oral do extrato bruto de *Rhodiola rosea*⁶⁴.

O estresse crônico está associado à neuroinflamação e à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando em secreção elevada de glicocorticoides⁶⁵, predominantemente cortisol em humanos. Além disso, evidências de modelos de roedores indicam que *Rhodiola rosea* e seus

constituintes bioativos podem aumentar as concentrações de serotonina no córtex, tronco encefálico e hipotálamo. Este efeito parece ser mediado pela inibição das vias enzimáticas envolvidas na degradação da serotonina⁶⁶.

Outras plantas medicinais com propriedades antidepressivas exibem mecanismos de ação semelhantes, como *Bacopa monnieri* e *Curcuma longa*, que inibem a atividade das enzimas MAO e modulam a expressão de BDNF no hipocampo, ou *Hypericum perforatum*, que inibe a recaptura de neurotransmissores monoaminérgicos, aumentando assim sua disponibilidade sináptica⁶⁷⁻⁷³.

Rhodiola rosea tem sido usada com segurança em estudos que duram de 6 a 12 semanas e raramente causa eventos adversos, como tontura, boca seca ou produção excessiva de saliva⁷⁴, agitação, insônia e irritabilidade⁷⁵. Edwards et al.⁷⁶ relataram que os eventos adversos do uso de RR foram leves, e nenhum evento adverso grave foi relatado durante o período de tratamento (4 semanas), uma vez que o extrato foi considerado seguro e bem tolerado pelos pacientes.

Avaliação dos estudos incluídos

As avaliações da qualidade metodológica dos estudos incluídos estão na Tabela Suplementar 1. Em geral, todos os estudos apresentaram uma boa qualidade metodológica e foram de baixo risco de viés. Todos os estudos foram categorizados como evidência de nível IB (Tabela Suplementar 1), de acordo com a Prática Baseada em Evidências da Enfermagem da Johns Hopkins⁷⁷. Isso significa que eles têm resultados razoavelmente consistentes; tamanho de amostra suficiente para o desenho do estudo; algum controle, conclusões bastante definitivas; recomendações razoavelmente consistentes baseadas em uma revisão de literatura bastante abrangente que inclui alguma referência a evidências científicas.

LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta algumas limitações. Não foi possível determinar uma recomendação de dosagem para humanos devido ao pequeno número de estudos envolvendo seres humanos. Outra limitação é o fato de não terem sido encontrados estudos envolvendo crianças ou mulheres lactantes ou grávidas com algum nível de depressão. A variação de idade entre os participantes dos estudos (18-70 anos em Darbinyan et al.³⁹, 18-50 anos em Gao et al.⁴¹, e acima de 18 anos em Mao et al.⁴⁰) pode ser uma limitação porque diferentes efeitos podem ocorrer em pessoas com idades tão distintas. Não foi possível avaliar o efeito da *Rhodiola rosea* em combinação com outro tipo de intervenção.

CONCLUSÃO

O uso do extrato de *Rhodiola rosea* reduz a gravidade dos sintomas de depressão e as condições que desencadeiam a depressão.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Maria Cristina de Oliveira: conceituação, metodologia, investigação, preparação do rascunho original e edição. Thwphysow Fhellyphy Ferreira Santos: coleta de dados. Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos: investigação, supervisão, revisão e edição.

REFERÊNCIAS

- WHO – World Health Organization. Depressive disorder (depression). 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- WHO – World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. 2022. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
- Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. 2019; 380(6):559-68. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>
- Opel N, Redlich R, Zwanzger P, Grotegerd D, Arolt V, Heindel W, Konrad C, Kugel H, Dannlowski U. Hippocampal atrophy in major depression: a function of childhood maltreatment rather than diagnosis? *Neuropsychopharmacol*. 2014;39:2723-31. Doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.145>
- Santos MAO, Bezerra LS, Carvalho ARMR, Brainer-Lima AM. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends Psych Psychot*. 2018;40(4):369-78. Doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130>
- Aleem D., Thid H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47(3):177-86. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.03.002>
- Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C, Camus V. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151-71. Doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Shao X, Zhu G. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder. *Front Psychiat*. 2021;11:381. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00381>
- Qin DD, Rizak J, Feng XL, Yang SC, Lü LB, Pan L, Yin Y, Hu XT. Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. *Sci Rep*. 2016;6:30187. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep30187>
- Lively S, Schlichter L. Microglia responses to pro-inflammatory stimuli (LPS, IFN γ + TNF α) and reprogramming by resolving cytokines (IL-4, IL-10). *Front Cell Neurosci*. 2018;12:215. Doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00215>
- Wohleb ES, Powell ND, Godbout JP, Sheridan JF. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *J Neurosci*. 2013;33(34):13820-33. Doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1671-13.2013>
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113(504):1237-64. Doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol*. 2018;9:2201. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02201>
- Rot MAH, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009;180(3):305-13. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011;25:913-31. Doi: <https://doi.org/10.2165/11595900-000000000-00000>
- Liu H, Lv P, Wu H, Zhang K, Xu F, Zheng L, Zhao J. The proliferation enhancing effects of salidroside of Schwann cells in vitro. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017: 4673289. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4673289>
- Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: a qualitative study. *PLoS One*. 2017;12(6): e0179290. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179290>
- Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(2): 189-202. Doi: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0935>
- Hirschfeld RMA. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(Suppl. 1):5-9. Doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.11096su1c.01>
- Marasine NR, Sankhi S. Factors associated with antidepressant medication non-adherence. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(2):242-9. Doi: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.49799>
- Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov. Clin. Neurosci*. 2012; 9(4-5): 41-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398686/pdf/icns_9_5-6_41.pdf
- Kubentayev SA, Zhumagul MZ, Kurmanbayeva MS, Alibekov DT, Kotukhoun J, Sitpayeva GT, et al. Current state of populations of *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) in East Kazakhstan. *Bot Stud*. 2021;62:19. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40529-021-00327-4>
- Shevtsov VA, Zholus BI, Shrevarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine*. 2003;10(2-3): 95-105. Doi: <https://doi.org/10.1078/094471103321659780>
- Zhang L, Yu H, Zhao X, Lin X, Tan C, Gao G, et al. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2010;57(5):547-55. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.06.021>
- Panossian A, Wikmar G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress – protective activity. *Pharmaceuticals*. 2010;3(1):188-224. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph3010188>
- Cai L, Wang H, Li Q, Qian Y, Yao W. Salidroside inhibits H₂O₂-induced apoptosis in PC₁₂ cells by preventing cytochrome C release and inactivating of caspase cascade. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2008;40(9):796-802. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7270.2008.00463.x>
- Jacob R, Nalini G, Chidambaramathan, N. Neuroprotective effect of *Rhodiola rosea* Linn against MPTP induced cognitive impairment and oxidative stress. *Ann Neurosci*. 2013;20(2): 47-51. Doi: <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.200204>

28. Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement. Altern Med.* 2012;12:70. Doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-70>
29. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The effects of *Rhodiola rosea* L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms. *Phytother Res.* 2015;29(12):1934-9. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5486>
30. Dimpfel W, Schombert L, Panossian AG. Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory. *Front Pharmacol.* 2018;9:425. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00425>
31. Koop T, Dienel A, Heldmann M, Münte TF. Effects of a *Rhodiola rosea* extract on mental resource allocation and attention: an event-related potential dual task study. *Phytother Res.* 2020;34(12):3287-97. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6778>
32. Hamidpour R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M, Sohraby M, Shahlari N, et al. Chemistry, pharmacology and medicinal property of *Rhodiola rosea* from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. *Int J Case Rep. Images.* 2015;6(11):661-71. Doi: <https://doi.org/10.5348/ijcri-201458-RA-10013>
33. Amsterdam JD, Panossian AG. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine.* 2016;23(7):770-83. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.009>
34. Kapalka GM. ADHD. In: Kapalka GM. (ed.) *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents.* 2010; p. 101-40. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374927-7.00005-4>
35. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*: a phytomedicinal overview. *HerbalGram.* 2002; 56: 40-52. <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/56/table-of-contents/article2333/>
36. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(2):397-401. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.007>
37. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid, A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
38. Nice – National Institute for Health and Care Excellence. Methods for development of NICE public health guidance. 3rd ed. <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-f-quality-appraisal-checklist-quantitative-intervention-studies>
39. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry.* 2007;61(5):343-8. <https://doi.org/10.1080/08039480701643290>
40. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, et al. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2015;22(3):394-9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.010>
41. Gao L, Wu G, Liao Y, Wang J. Antidepressants effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Affect Disord.* 2020;265:99-103. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.065>
42. Bech P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. *Psychother Psychosom.* 2009;78(4):202-11. <https://doi.org/10.1159/000214441>
43. Jackson-Koku G. Bech depression inventory. *Occup Med.* 2016;66(2):174-75. Doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
44. Lu Y, Deng B, Xu L, Liu H, Song Y, Lin F. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on exercise and sport: a systematic review. *Front Nutr.* 2022;9:856287. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.856287>
45. Bernatoniene J, Jakstas V, Kopustinskiene DM. Phenolic compounds of *Rhodiola rosea* L. as the potential alternative therapy in the treatment of chronic diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12293. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241512293>
46. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):126-39. Doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14630>
47. Castrén E, Monteggia L. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. *Biol Psychiatry.* 2021;90(2):128-36. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
48. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry.* 2019;10:30. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00030>
49. Pu WL, Zhang MY, Bai RY, Sun LK, Li WH, Yu YL, et al. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L: a review. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109552. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109552>
50. Schramm E, Waisman A. Microglia as central protagonists in the chronic stress response. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9: e200023. Doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200023>
51. White S, Mauer R, Lange C, Klimecki O, Huijbers W, Wirth M. The effect of plasma cortisol on hippocampal atrophy and clinical progression in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* 2023;15:e12463. <https://doi.org/10.1002/dad2.12463>
52. Chaves LGS, Gama DRN, Castro JBP, Oliveira KRSG, Vale RGS. Cortisol and serotonin levels in schizophrenic patients undergoing aerobic training. *Rev Bras Med Esp.* 2020;26(4):307-11. Doi: <https://doi.org/10.1590/1517-869220202604224027>
53. Sumekar TA, Jusup I, Wardani ND, Hadiati T, Sulchan M, Fitriksari A. The role of zinc intake in serotonin and cortisol level in patient with depression. *J Biomed Transl Res.* 2022;8(1):26-31. Doi: <https://doi.org/10.14710/jbtr.v1i1.13808>
54. Tafet GE, Toister-Achituv M, Shinitzky M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001;1(1):96-104. Doi: <https://doi.org/10.3758/cabn.1.1.96>
55. Tang H, Wang J, Zhao L, Zhao XM. *Rhodiola rosea* L extract shows protective activity against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *Trop J Pharm Res.* 2017;16(3):509-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v16i3.3>
56. Agapouda A, Grimm A, Lejri I, Eckert A. *Rhodiola rosea* extract

- counteracts stress in an adaptogenic response curve manner via elimination of ROS and induction of neurite outgrowth. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:5647599. Doi: <https://doi.org/10.1155/2022/5647599>
57. Lee Y, Jung JC, Jang S, Kim J, Ali Z, Khan IA, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from *Rhodiola rosea*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;514049. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/514049>
 58. Wang J, Zhang YL, Zhuang N. Salidroside inhibits inflammatory factor release in BV-2 cells through p38 JNK pathways. *Acta Phys Sin*. 2018;70(3):245-52. Doi: <https://doi.org/10.13294/j.aps.2018.0017>
 59. Adamu A, Li S, Gao F, Xue G. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1347987. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1347987>
 60. Giri PM, Banerjee A, Ghosal A, Layek B. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: current knowledge and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3995. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25073995>
 61. Yang SJ, Yu HY, Kang DY, Ma ZQ, Qu R, Fu Q, et al. Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;124:451-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.015>
 62. Zhu L, Wei T, Gao J, Chang X, He H, Miao M, et al. Salidroside attenuates lipopolysaccharide (LPS) induced serum cytokines and depressive-like behavior in mice. *Neurosci Lett*. 2015;606:1-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.025>
 63. Zhou Q, Han X, Li R, Zhao W, Bai B, Yan C, et al. X. Anti-atherosclerosis of oligomeric proanthocyanidins from *Rhodiola rosea* on rat model via hypolipemic, antioxidant, anti-inflammatory activities together with regulation of endothelial function. *Phytomed*. 2018;51:171-80. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.10.002>
 64. Lee Y, Jung JC, Jang S, Kim J, Ali Z, Khan IA, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from *Rhodiola rosea*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:514049. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/514049>
 65. Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhannisyan A, Wikman G. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights*. 2007;2:39-54. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3155223/>
 66. Van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J Ethnopharmacol*. 2009;122(2):397-401. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.007>
 67. Oliveira JT, Pieniz S. Curcumin in Alzheimer's disease and depression: therapeutic potential and mechanisms of action. *Braz Arch Biol Technol*. 2024;67:e24220004. Doi: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2024220004>
 68. Nurzyńska-Wierdak R. Plants with potential importance in supporting the treatment of depression: current trends, and research. *Pharmaceutics*. 2024;17:1489. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph17111489>
 69. Moragrega I, Ríos JL. Medicinal plants in the treatment of depression: evidence from clinical trials. *Planta Med*. 2022;88(12):1092-110. Doi: <https://doi.org/10.1055/a-1517-6882>
 70. Moragrega I, Ríos JL. Medicinal plants in the treatment of depression: evidence from preclinical studies. *Planta Med*. 2021;87(9):656-85. Doi: <https://doi.org/10.1055/a-1338-1011>
 71. Setorki M. Medicinal herbs with anti-depressant effects. *J Herbmed Pharmacol*. 2020;9(4):309-17. Doi: <https://doi.org/10.34172/jhp.2020.39>
 72. Pardhe HA, Nagalakshmi NC, Hariprasad MG, Chourasia PK, Nandini S. A review: medicinal plants with antidepressant properties. *IP Indian J Neurosci*. 2020;6(1):1-5. Doi: <https://doi.org/10.18231/j.ijn.2020.001>
 73. Martins J, Brijesh S. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: a review. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:343-65. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.044>
 74. National Center for Complementary and Integrative Review. 2020. *Rhodiola*. <https://www.nccih.nih.gov/health/rhodiola>
 75. Berry J, Eagle R. 2024. What are the health benefits of *Rhodiola rosea*? <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319619#physical-performance>
 76. Edwards D, Heufelder A, Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms – results of an open-label study. *Phytother Res*. 2012;26(8):1220-5. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3712>
 77. MCW – Medical College of Wisconsin. 2023. Evidence based practice: study designs & evidence levels. Doi: <https://mcw.libguides.com/c.php?g=644314&p=4643389>

Recebido: 07.08.2024

Aceito: 12.08.2025