

A influência de micronutrientes na incidência e tratamento da ansiedade

The influence of micronutrients on the incidence and treatment of anxiety

Costa, Alessandra¹; Nacif, Diana¹; Bastos Juliana¹; Silva, Laryssa¹

Vogt, Priscilla²

¹ autor

² orientador

Resumo

O objetivo do presente estudo foi revisar e discutir os estudos que mostraram a função e efeito dos micronutrientes no tratamento da ansiedade, foram destacados os artigos que tiveram resultados na suplementação de vitaminas D, B6 e magnésio. Esta pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a metodologia utilizada foi a busca por estudos elegíveis online, por meio das plataformas de pesquisa: PubMed, SciELO e LILACS, além da busca em livros. Os critérios usados para a busca foram: estudos originais disponíveis na íntegra, que foram publicados no período máximo de 5 anos, em português, inglês e espanhol.

Visto que 9,3% da população brasileira está ansiosa, é importante que estudos investiguem formas de tratamento não medicamentosa. A vitamina D, B6 e magnésio apresentaram resultados promissores em pesquisas realizadas com humanos, auxiliando na diminuição dos escores de ansiedade. Estudos mostram que a vitamina D participa de diversas funções inclusive podendo aumentar a expressão de genes codificados para a tirosina hidroxilase na fase de síntese da dopamina e norpinefrina que são neurotransmissores que afetam diretamente o humor, e ainda como um esteroide neuroativo, pode afetar o sistema do ácido gama aminobutirico (GABA), desempenhando assim um papel reguladora do humor.⁴

A forma mais ativa da piridoxina, atua como cofator enzimático na síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico(GABA)⁵, assim como o magnésio, que também atua na constituição dos neurotransmissores¹³. Ao concluir o estudo, apesar dos resultados positivos na melhora da ansiedade por meio da suplementação dos micronutrientes, mais pesquisas devem ser realizadas, a fim de obter maior conhecimento em relação aos mecanismos envolvidos na eficácia do tratamento, bem como a posologia indicada.

Palavras-chave: ansiedade, vitamina D, vitamina B6, magnésio, nutrição na ansiedade.

Abstract

The objective of the present study was to review and discuss the studies that showed the function and effect of micronutrients in the treatment of anxiety, the articles that had results in the supplementation of vitamins D, B6 and magnesium were highlighted. This research is a systematic review of the literature, the methodology used was the search for eligible studies online, through the research platforms: PubMed, SciELO and LILACS, in addition to the search in books. The criteria used for the search were: original studies available in full, which were published within a maximum period of 5 years, in Portuguese, English and Spanish.

Since 9.3% of the Brazilian population is anxious, it is important that studies investigate forms of non-drug treatment. Vitamin D, B6 and magnesium showed promising results in human research, helping to reduce anxiety scores. Studies show that vitamin D participates in several functions, including being able to increase the expression of genes encoded for tyrosine hydroxylase in the synthesis phase of dopamine and norepinephrine, which are neurotransmitters that directly affect

mood, and even as a neuroactive steroid, it can affect the system of gamma aminobutyric acid (GABA), thus playing a role in regulating mood.

The most active form of pyridoxine, acts as an enzymatic cofactor in the synthesis of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid (GABA), as well as magnesium, which also acts in the constitution of neurotransmitters¹³. At the conclusion of the study, despite the positive results in improving anxiety through micronutrient supplementation, more research should be carried out in order to obtain greater knowledge regarding the mechanisms involved in the effectiveness of the treatment, as well as the indicated dosage.

Keywords: *anxiety, vitamin D, vitamin B6, magnesium, anxiety nutrition*

INTRODUÇÃO

Segundo as estimativas globais da Organização Mundial de Saúde, o Brasil é o país com maior incidência de transtorno de ansiedade (TA), apresentando 9,3% da população ansiosa.¹ Os transtornos de ansiedade são caracterizados por medo, ansiedade demasiada e inquietação relacionados ao comportamento. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria, a ansiedade está relacionada com tensão muscular e vigilância para o preparo em situações de perigo futuros e comportamentos de cautela e esquivas.² Este estado mental tem como sintomas o medo de avaliações negativas, memória fraca, hipervigilância a ameaças, confusão, distração, dificuldade de concentração, nervoso, pavor, agitação frustração, impaciência, sintoma comportamental de imobilidade, além de sintomas fisiológicos, como, palpitações, aumento da frequência cardíaca, boca seca, suor, dormência, dor no estômago, diarreia, rigidez, sensação de asfixia dentre outros sintomas.³ Apesar do risco genético e os mecanismos de transmissão hereditários não serem estabelecidos, é sabido que os filhos de indivíduos com transtorno de ansiedade têm níveis aumentados de risco para o desenvolvimento de algum transtorno ansioso.⁴ Além disso, estudos apontam a vulnerabilidade e a prevalência aumentada do sexo feminino para o desenvolvimento de TA, possuindo chances duplicadas para o transtorno.^{2 4 5} Considera-se que o mecanismo da fisiopatologia é mediado pela noradrenalina, serotonina, dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central. Ademais, é conhecido que a amígdala é uma estrutura cerebral que desempenha importante função na moderação de medo e ansiedade, pois notou-se que pacientes que possuem transtorno de ansiedade apresentam aumento da resposta da amígdala aos sinais ansiosos.³ Esta estrutura é responsável por processar estímulos de receio e sinalizar outras regiões do cérebro, que liberam noradrenalina, estimulando a liberação de cortisol e outros componentes responsáveis pela excitação do sistema nervoso simpático.⁶

No DSM-5 a ansiedade patológica é dividida em alguns transtornos, dentre eles, estão: mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade de

separação, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada.² Desse modo, de acordo com a OMS, estes transtornos, juntamente com transtornos depressivos, aumentaram 25% em todo o mundo, apenas no primeiro ano da pandemia de Covid-19.⁷ Em outros estudos foi observada a mudança de hábitos alimentares durante a pandemia, e ganho de peso, influenciados pelos altos níveis de ansiedade.^{8 9} Além disso, outros estudos associaram a deficiência de micronutrientes com sintomas de ansiedade. As vitaminas B6, D e o Magnésio foram destacadas como possíveis adjuvantes no tratamento, atuando nos mecanismos de ação do TA.^{10 11} Portanto, fica nítido que os transtornos de ansiedade possuem relação de causa e consequência para a nutrição aquém do recomendado.

A vitamina D é considerada uma substância lipossolúvel, precursora de hormônios, classificada como nutriente essencial para o organismo dos seres humanos. Um número significativo de pesquisadores têm sugerido que ela deveria ser considerada um pró-hormônio, a mesma é sintetizada na pele por via não enzimática, por ação dos raios ultravioleta - radiação B (UV - B), porém, se a exposição do indivíduo aos raios não for adequada, é essencial que a vitamina D seja fornecida por fontes alimentares. Observa-se ainda que o uso constante de protetores solares com fatores de proteção muito elevado podem limitar a disponibilidade da vitamina D, assim como fatores étnicos. Desse modo, os afrodescendentes que têm uma maior concentração de melanina na pele e apresentam menor concentração de 25 (OH)D, precisam se expor ao sol por um período duas vezes mais que as demais raças.¹²

As formas de vitamina D disponíveis na natureza são o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3), porém quando não se especifica a fonte entende-se que pode representar a mistura dos dois tipos, têm estruturas moleculares semelhantes e ambos precisam ser ativadas para adquirirem ação biológica¹⁴. Por ser considerada um pró-hormônio biologicamente inativo, para se tornar ativo precisa passar por duas sucessivas hidroxilações, a primeira no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (25-OHD3), denominada Calcidiol, e a segunda nos rins formando seus principais metabólitos: 1,25 (OH)₂D₃ (1,25 dihidroxicolecalciferol), também conhecido como calcitriol, e a 24-hidroxicalcidiol.¹³

A grande parte da vitamina D produzida em excesso pelo organismo, pode ser depositada no tecido adiposo, nos músculos ou ainda ser convertida pelo fígado em metabólitos inativos, e excretados pela bile ou pela urina, quanto aos seus efeitos, vale ressaltar sua ação anti-inflamatória e imunomoduladora, que é capaz de regular a produção de citocinas inflamatórias e induzir a diferenciação de células do sistema imune, sua transformação final produz um hormônio

esteróide potente, o calcitriol, que possui grande influência na absorção intestinal de cálcio e fósforo, assim como a síntese de PTH pelas paratireoides.¹³

Muitos estudos sobre transtornos de ansiedade buscam encontrar meios mais eficazes de intervenção, entre eles está o uso da função dos neurotransmissores a favor do controle da ansiedade e das emoções derivadas dela, sendo eles constituídos de aminoácidos, co-fatores minerais e vitaminas. Podendo assim dizer que grande parte dos neurotransmissores são produzidos com base em precursores da dieta. Nota-se que a ansiedade é medida pela maior ou menor biodisponibilidade de alguns neurotransmissores no sistema nervoso central(SNC) e sua desregulação se dá pela falta de precursores dietéticos, bem como situações adversas. Nesse sentido, a International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) propõe alguns nutrientes fundamentais que poderiam ser coadjuvantes terapêuticos e/ou maximizar o potencial medicamentoso ou corrigir deficiências nutricionais decorrentes do uso da medicação psiquiátrica. Entre os nutrientes sugeridos: vitaminas do complexo B, Vitamina D, ferro, zinco, magnésio, ácidos graxos poli-insaturados, prebióticos e probióticos.¹³

Os alimentos considerados fontes de vitamina D são os óleos de fígado de peixes, alimentos derivados do leite, como manteiga e queijos gordurosos, ovos e margarinas enriquecidas, alguns leites processados, iogurtes e bebidas lácteas, normalmente pobres em vitamina D podem ser fortificados, dependendo da estação do ano as concentrações de vitamina D nesses alimentos pode ser alterada, sendo menores no inverno.¹⁴

O Magnésio é o segundo cátion intracelular com concentração livre no citosol de cerca de 0,5 mmol/L, o conteúdo corporal total é de cerca de 1 mmol (24 g), cerca de 60 a 65% deste mineral encontra-se no tecido ósseo, 27% no tecido muscular e 6% nos outros tecidos.¹⁴ Ele desempenha diversas funções importantes no organismo humano, sendo que a de maior destaque é o seu papel como cofator enzimático, que é essencial em mais de 300 reações metabólicas.¹²

O Magnésio é de extremamente necessário para a geração de energia aeróbica, anaeróbica e glicólise; indiretamente como parte do complexo Mg- ATP ou de forma direta como ativador enzimático. Tem como algumas funções biológicas a estabilização da estrutura de ATP em tecidos moles, como o músculo esquelético, tendo tamanha importância na contração muscular, com a sua deficiência diversos distúrbios ocorrem nesse tecido.¹²

Este mineral também está presente no transporte de íons de Potássio e Cálcio que é importante na transmissão neuromuscular, está presente na proliferação celular, sendo por esse motivo, de grande importância na fase da infância, adolescência e durante a gestação e ainda na

fosforilação do receptor de insulina, e conseqüentemente na captação celular de glicose, com isso, pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, tem a deficiência de Mg , um fator que contribui ainda mais para a resistência a insulina.¹²

O Magnésio há algum tempo já está sendo indicado como ação terapêutica e tendo evidências sobre seu efeito de estabilizar o humor, esse cátion é relevante no tratamento de estresse e ansiedade. Tendo em vista que neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC) como serotonina, dopamina e gaba-aminobutírico são compostos químicos que passam mensagens entre os neurônios, que possibilita a comunicação entre si e o resto do corpo, que são constituídos de aminoácidos, cofatores minerais (dentre eles está o Magnésio) e vitaminas.¹³

A serotonina é um neurotransmissor que abrange uma variedade de funções biológicas, psicológicas e comportamentais. Ela se encontra implicada na modulação do humor, regulação de impulsos, restrição comportamental, personalidade e traços temperamentais, ela também está ligada com sintomas (psiquiátricos, obsessão, ansiedade, medo e depressão),já a dopamina está envolvida em uma grande variedade de funções cerebrais, dentre elas está a atividade motora, sono, humor, atenção, cognição e afeto. E o Gaba, ácido gama- aminobutírico é um neurotransmissor que desacelera respostas exageradas de raiva ou medo, ele atua como inibidor acalmando as emoções e promovendo uma sensação de relaxamento.¹³

Dessa forma, fazendo uma alimentação com o consumo regular de alguns alimentos que sejam fontes de Magnésio, essa dieta pode apresentar efeitos antidepressivos e ansiolíticos, fornecendo assim nutrientes e compostos bioativos importantes para a integridade e funcionamento do sistema nervoso central, já que suas propriedades antioxidantes , anti-inflamatória e neuroprotetoras são importante para pacientes com ansiedade.¹³

Fontes alimentares de Magnésio estão distribuídas de forma abundante em fontes animais e vegetais, sendo que em concentrações diferentes, tem como sua melhor fonte os vegetais folhosos de cor verde escura, devido a sua concentração de clorofila de cor verde que está presente em plantas , em seguida os legumes, produtos marinhos, cereais, derivados de leite e nozes. É importante destacar que os cereais, quando integrais, contém maior teor de Magnésio, o refinamento desses alimentos é responsável por perdas de até 80% do conteúdo desse mineral.¹⁴

A absorção do Magnésio ocorre no intestino delgado, sendo que tem como os principais locais de absorção o jejuno distal e o íleon, o cólon também tem como função a absorção de Magnésio, principalmente se ocorre alguma doença que dificulta e atinge a sua absorção pelo intestino delgado, ele tem seu transporte ativo no cólon quando sua ingestão está baixa.¹⁴ Em

condições normais de saúde, sua absorção está entre 30 a 50% da quantidade que é ingerida, podendo ser reduzida na presença elevada de fibras e fitato.¹²

Esse transporte está vinculado ao canal de Magnésio que tem o nome de receptor de potencial transitório do tipo (TRPMG), que se encontra na borda em escova na membrana das células do intestino delgado e também no túbulo contorcido distal dos néfrons.¹⁴

Para a sua absorção não existe competição com o (Ca), embora existam evidências de que o calcitriol tenha envolvimento na absorção do Magnésio. Em média 25% do Magnésio absorvido é secretado novamente para o lúmen intestinal em forma de secreção digestiva, e uma parte bem significativa pode ser reabsorvida, o balanço do Magnésio é mantido através da regulação da excreção urinária¹⁴.

Normalmente de 3 a 5% do Magnésio filtrado é excretado na urina. A ação dos hormônios da tireoide, a aldosterona, depleção de fosfato, potássio e acidose aumentam a sua excreção, em contra partida o glucagon, a calcitonina e o PTH aumentam a reabsorção do filtrado glomerular¹⁴.

Além disso, o consumo em excesso de cálcio e sódio aumentam a sua excreção, visto que esses minerais compartilham o mesmo sítio de reabsorção, a ingestão elevada de cafeína promove o mesmo efeito e medicamentos como os diuréticos também está associada ao aumento da sua excreção.¹²

Segundo a DRI-Dietary Reference Intakes, a ingestão diária recomendada varia de acordo com idade, sexo, gestação e lactação.¹²

A depleção grave de Magnésio leva a anormalidades bioquímicas específicas e manifestações clínicas que podem ser detectadas com facilidade. Sua deficiência pode decorrer da redução na sua ingestão e/ou de distúrbios digestivos, como uma diarreia crônica.¹²

O uso de drogas que alterem a homeostase da magnésio, como os medicamentos para quimioterapia também podem afetar a deficiência desse mineral, a ingestão de álcool mesmo quando é moderada aumenta a excreção de magnésio. Os principais sinais/ sintomas clínicos ocorrem no músculo esquelético e no sistema nervoso central. No músculo esquelético ocorrem câimbras musculares, fraqueza muscular, irritabilidade neuromuscular, já no sistema nervoso central ocorrem convulsões, apreensão, apatia, delírio e coma e também ocorre hipocalcemia, hipocalemia, arritmia cardíaca, alterações hormonais.¹²

Já a sua toxicidade ocorre apenas com a sua suplementação com doses acima das recomendações pela UL. Caso ocorram alterações renais, que por consequência , afetem a sua excreção a toxicidade também pode ocorrer.¹²

A vitamina B6 é uma vitamina hidrossolúvel que foi identificada na década de 1930, quando Gyorgy observou sua funcionalidade em solucionar dermatite acrodinia em ratos.

A princípio somente tinha-se conhecimento da piridoxina, mais tarde observou-se a existência de mais três variações estruturais derivadas da piridina, estas diferem-se entre si pelo grupo funcional ligado ao anel, são elas: piridoxina, piridoxal e piridoxamina, estruturas que quando fosforiladas na posição cinco apresentam-se na forma bioativa como piridoxal-5-fosfato (PLP) e piridoxamina-5-fosfato(PMP), sendo o PLP a configuração primária para reações biológicas.¹²

A vitamina B6 está presente em diversas fontes alimentares, porém sua biodisponibilidade difere nos alimentos e é encontrada em suas três formas estruturais, a piridoxina é encontrada nas plantas e o piridoxal e a piridoxamina em alimentos de origem animal.¹²

A forma da vitamina B6 utilizada para suplementação e fortificação dos alimentos é piridoxina, em doses que normalmente variam entre 25mg e 100mg, podendo ter maiores valores recomendados de acordo com a necessidade.

As fontes alimentares apresentam quantidades significativas e boa biodisponibilidade (cerca de 75%), de acordo com a IOM,1998 a ingestão de 0,5mg/dia é suficiente para evitar sintomas de carência.

As recomendações dietéticas para sua ingestão estão baseadas nas Dietary Reference Intakes, pois sua deficiência ou excesso podem causar efeitos colaterais e indesejáveis à saúde humana.

As fontes alimentares apresentam quantidades significativas e boa biodisponibilidade (cerca de 75%), de acordo com a IOM,1998 a ingestão de 0,5mg/dia é suficiente para evitar sintomas de carência.

Pode-se citar broto de feijão, cebola, espinafre, brócolis, couve-flor, grão-de-bico, farinha de mandioca, banana-maçã e tamarindo como fontes vegetais de vitamina B6 e peito de frango, costela bovina, carne de porco e lambari como fontes animais¹²

A absorção da vitamina B6 ocorre no intestino delgado, principalmente no jejuno e sua metabolização ocorre no fígado.

A vitamina B6 age como cofator de algumas enzimas responsáveis pela catalização de reações de transaminases, descarboxilases, sinetases, entre outras e está envolvida no metabolismo de carboidratos, na biossíntese e degradação de lipídios, no metabolismo de aminoácidos, na biossíntese da hemoglobina, de neurotransmissores e em várias vias metabólicas importantes.¹²

A suplementação de vitamina B6 vem sendo utilizada como tratamento alternativo em transtornos de humor, associada ou não à medicamentos antidepressivos. A forma mais ativa da piridoxina, o

piridoxal-5-fosfato|(PLP), atua como cofator enzimático na síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico(GABA)⁵.

O neurotransmissor GABA age bloqueando certos impulsos entre as células nervosas, diminuindo assim a atividade cerebral e conseqüentemente acalmando o sistema nervoso e ajudando assim, a aliviar o stress, a ansiedade e o medo.⁵

METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em busca de estudos elegíveis ao objetivo da pesquisa. A revisão foi pesquisada por meio da internet, usando as bases de dados PubMed , LILACS , SciELO bem como livros . Os critérios usados para a busca foram: estudos originais disponíveis na íntegra, que foram publicados no período máximo de 5 anos, em português, inglês e espanhol. Durante a busca na base de dados foram usados os seguintes termos: "anxiety incidence" , " nutrition and anxiety " ," vitamin B6 and anxiety" ,"anxiety and vitamin D" " vitamin D metabolism " "magnesium and anxiety" e " magnesium metabolism" . Na primeira etapa , foram selecionados apenas aqueles que em seu título ou resumo apresentavam como assunto principal a relação dos micronutrientes e nutrição com a ansiedade. Posteriormente, os artigos foram lidos e selecionados como relevantes ou não para o presente estudo. Foram excluídos os estudos publicados antes de 2018, de revisão ou análises e os que não se referiam a micronutrientes e ansiedade.

DISCUSSÃO

Ao abordar a relação do comportamento alimentar ansioso, estudos apontam a mudança de hábitos afetados por esta patologia. Em uma pesquisa transversal realizada por meio de um questionário online, foi avaliado a relação da ansiedade com hábitos nutricionais em uma população com esclerose múltipla durante a pandemia de covid-19, segundo o resultado do estudo, a elevação dos escores no inventário de ansiedade de Beck estava conectada com o aumento do consumo de bolos, biscoitos, pães e massas, e a diminuição do consumo de frutas frescas, carne, água, sementes e chás, além do ganho de peso de 40,1% dos casos estudados(KAYA et al, 2022).³ Somado a isso, um estudo online realizado por Boaz *et al*, (2022), com amostra de 3271 pessoas em diversos países, avaliou se o sexo influenciou a associação entre a qualidade da dieta com a ansiedade durante a pandemia de Covid-19. A ansiedade foi medida através do escore de transtorno de ansiedade generalizada 7 e a qualidade da dieta , por meio da pontuação

da dieta mediterrânea. Como resultado da mudança da dieta durante a pandemia, 89,3% das mulheres e 83,7% dos homens relataram aumento de peso durante a pandemia. Ademais, os entrevistados que relataram a piora da dieta no período pandêmico, tiveram aumento de 70% de chances de ter ansiedade moderada a grave, contudo, a cada 1 ponto aumentado medida pela qualidade da dieta, as chances de ansiedade diminuíram cerca de 7,2%.¹⁵ Corroborando esses artigos, de acordo com a pesquisa realizada no Brasil, por (CAZAL; NUNES; SILVA, 2021) que também coletou dados online com o objetivo de identificar as alterações nos hábitos de vida durante a pandemia relacionados com o peso corporal e níveis de ansiedade. Dos 258 participantes, 53,1% relataram mudança do hábito alimentar e 56,6% relataram ganho de peso. De acordo com a pesquisa, dentre os participantes que relataram aumento da ansiedade também foi constatado aumento do peso corporal e consumo de lanches calóricos e doces.¹⁶ Assim, as pesquisas tiveram concordância no sentido de deterioração da dieta no período pandêmico associado a ansiedade e ganho de peso. Em outro estudo foi investigado a influência da impulsividade na ingestão alimentar em mulheres com transtorno de ansiedade generalizada (FONSECA *et al*, 2023). A investigação ocorreu através de um questionário alimentar, escala de impulsividade e teste de consumo alimentar laboratorial. Como resultado, constatou-se que há maior consumo de açúcar, gordura saturadas em mulheres impulsivas e com o transtorno de ansiedade generalizada. Sendo a impulsividade correlacionada positivamente com a ingestão calórica, gordura saturada e açúcar. Segundo Fonseca *et al*, a impulsividade da amostra relacionada com a alta ingestão de alimentos está associado a desregulação de serotonina e dopamina, pois o primeiro neurotransmissor pode ter associação com a impulsividade e aumento da sensibilidade, objetivando a recompensa na forma alimentar. Assim sendo, a relação entre o consumo exacerbado de alimentos hiper palatáveis, pode ser reverberado pelo desequilíbrio na sinalização de neurotransmissores, fato este, que também é verificado nos casos de ansiedade. Ademais, foi observado que o IMC médio da amostra foi de 27,46 kg/m².¹⁷ De acordo com as evidências dos artigos, há relação da ansiedade no comportamento alimentar e saúde dos indivíduos, desse modo, cabe os mecanismos e resultados dos micronutrientes atuando na melhora da incidência de ansiedade.

Observa-se num estudo controlado randomizado por (NAEENI *et al*, 2021)¹⁸ conduzido para determinar a eficácia da co-suplementação de ômega -3 e vitamina D em distúrbios psicológicos em mulheres na idade reprodutiva com pré – diabetes e hipovitaminose D, foi aplicado em 168 mulheres que foram selecionadas por amostragem aleatória estratificada, foram distribuídas em

quatro grupos por 8 semanas, a glicemia de jejum e a vitamina D foram medidas no início do estudo, assim como a Escala de Depressão e Ansiedade-21 e o índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh foram preenchidos pelos participantes no início e no final da intervenção, o resultado alcançado foi uma diferença significativa em termos de redução da ansiedade e melhora na qualidade do sono, segundo o estudo, a co-suplementação de vitamina D e ômega 3 melhorou a depressão, a ansiedade, corroborando com o entendimento de que esses suplementos podem ser recomendados para a melhora da saúde mental desse grupo de mulheres.¹⁸ Verifica se também em outro estudo, por (ZHU *et al*, 2020)¹⁹, onde os participantes com baixos níveis de 25 (OH) D foram randomizados para controle ou grupo VD diário e foram acompanhados por 6 meses, os sintomas psicológicos foram avaliados com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17 (HAMD-17), Escala de Anedonia Social Revisada (RSAS), escala de Anedonia Física Revisada (RPAS) e Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton-14 (HAMA-14), como resultado concluiu-se que a suplementação de vitamina D pode melhorar os sintomas de ansiedade, mas não os sintomas depressivos em pacientes deprimidos com baixo nível de VD após a intervenção de 6 meses.¹⁹ Ao abordar em outro estudo (ZAROMYTIDOU *et al*, 2022)²⁰ tinha como objetivo, investigar o efeito da suplementação de vitamina D sobre o estado de ansiedade e depressão de idosos com pré-diabetes. Os participantes receberam aleatoriamente uma dose semanal de vitamina D3 de 25.000 UI, ou nada, além de medidas de estilo de vida sugeridas. As subescalas do inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-T e IDATE-S) e o Questionário de Saúde do Paciente 9 (PHQ-9) foram usados para avaliar os níveis de ansiedade e depressão, conclui se que em uma população de alto risco, um esquema semanal de suplementação de vitamina D foi eficaz no alívio dos sintomas da ansiedade e depressão e também que mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos relevantes.²⁰

Foi demonstrado que o magnésio está relacionado a quadros como: ansiedade, depressão e alterações de humor. Durante períodos de estresse, catecolaminas e corticoides são liberados, a liberação de forma prolongada desses hormônios, juntamente com o estresse causa perda progressiva de magnésio, a sua deficiência pode afetar a regulação alostática de inúmeras maneiras. O magnésio influencia a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que instiga respostas para lidar com as demandas do estresse e ele também reduz o hormônio adrenocorticotrófico central e as respostas endócrinas periféricas(cortisol) reduzindo assim a ansiedade, pode também ajudar a reduzir a liberação pré-sináptica de glutamato, e a atividade

glutamatérgica que tem sido associada com respostas de medo , ansiedade e pânico (NOAH *et al*,2021).²¹

Em um estudo controlado randomizado, cego de fase IV de 8 semanas com 'participantes adultos entre 18 a 50 anos com baixa magnésia e estresse grave e extremamente grave , mas que eram saudáveis uma maior redução dos níveis de estresse foi detectada com a combinação de magnésio vitamina B6. Foi apresentada uma análise secundária não relatada antes do efeito do magnésio, com e sem a vitamina B6, na depressão, ansiedade e qualidade de vida. Adultos com pontuação na subescala de estresse, depressão e ansiedade (DASS-42) > 18 foram randomizados 1:1 com a combinação de magnésio + vitamina B6, dose diária de 300 e 30mg respectivamente ou o magnésio sozinho, dose diária de 300mg. Os participantes foram orientados a seguir uma dieta regular durante o tratamento, que foram de 8 semanas e também durante esse período não ingerir medicamentos que são conhecidos por afetar o status do magnésio, usar suplementos vitamínicos/minerais, alimentos ricos em magnésio e também evitar o uso de bebidas alcólicas (NOAH *et al*, 2021)²¹.

O tratamento de ambos os grupos demonstrou melhora nas pontuações dos níveis de ansiedade ao longo das 8 semanas de estudo, demonstrando pontuações médias de ansiedade reduzidas de um nível grave para um nível de quase normalidade. A melhora mais significativa no escore médio da ansiedade ocorreu nas 4 primeiras semanas de tratamento(NOAH *et al*, 2021).²¹

Em um outro ensaio clínico randomizado realizado com um grupo de 22 mulheres que tinham fibromialgia e foi medida a ansiedade nessa população e foi aplicada a dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio com intuito de verificar melhoria do sono e psicológicos. Esse protocolo teve duração de 16 semanas, elas foram divididas em 2 grupos de forma aleatória em grupo experimental idade entre 48 anos e grupo controle na faixa etária de 50 anos, foram orientadas a seguir uma dieta isocalórica baseada na dieta mediterrânea e sem nenhum tipo de suplemento.A dieta de ambos os grupos incluía 350mg de triptofano e 375mg de magnésio, e além disso o grupo experimental recebeu uma dose ainda maior de triptofano e magnésio (60mg de TRY e 60mg de MG) que era derivada da ingestão de nozes no café da manhã e no jantar cerca de 3 a 5 unidades, já que a cada 100 gramas de nozes contém 0,17g de TRY e 158mg de MG. A randomização aconteceu de maneira eletrônica realizada com esses 2 grupos (experimental e controle), como forma de garantir que as mulheres estavam aderindo a dieta eram contactadas via telefone 2 vezes por semana por nutricionista (RODRÍGUEZ *et al*,2020).²²

Foi observado com o resultado desse estudo que uma dieta mediterrânea enriquecida com TRY e MG trás alguns benefícios psicológicos em mulheres de meia-idade com fibromialgia. Resultados

mostraram menores escores de ansiedade após o início do estudo que ficou caracterizado por uma menor tendência em perceber as situações como uma ameaça, uma menor instabilidade com as emoções, foi reduzido os sentimentos do medo, solidão e tristeza e também observou-se uma diminuição do distúrbio de humor no grupo experimental (RODRÍGUEZ *et al*,2020)²²

Este presente estudo investigou a eficiência de uma combinação de magnésio, vitamina B, chá verde e rodiola na redução dos níveis de estresse, depressão e ansiedade de forma isolada a fim de conferir algum benefício sinérgico quando combinado. O ensaio foi duplo-cego, randomizado e controlado por placebo , compreendendo 4 braços de tratamento , sendo; (i) combinado: Magnésio+ Vit B6, Vit B9,Vit B12+ chá verde+ extrato de rodiola; (ii) chá verde: Magnésio+ Vit B6, Vit B9, Vit B12+ chá verde; (iii) Rodiola: Magnésio+ Vit B6, Vit B9, Vit B 12, + extrato de rodiola; (iv) placebo, participaram 100 adultos saudáveis 36 homens e 64 mulheres, foi adotado o seguinte critério de inclusão: Relatar a existência de níveis de estresse moderado(pontuação de > 13 a < 25 na subescala de estresse da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS), ter entre 18 a 50 anos, ter IMC >18 a < 30 kg/m² e ser saudável livre de distúrbios físicos e psiquiátricos. Adotou como critério de exclusão: ingestão de medicamentos prescritos exceto anticoncepcionais, hipertensão, ingestão de suplemento nutricional regular, uso de drogas recreativas, trabalho noturno, grávida ou lactante, exposição previa a um protocolo de estresse laboratorial, cirurgia cerebral ou lesão que requer tratamento e qualquer forma de condição neurológica (BOYLE *et al*,2021)²³.

O tratamento foi realizado com uma única dose ora, com água que era composto por um comprimido e 2 cápsulas. Magnésio (150 mg elementar) + B6 (0,7 mg) + B9 (0,1 mg)+ B12 (0,000125mg), a combinação com a vitamina B foi selecionada com base na manutenção da função do cérebro e com o comprometimento da bioquímica relacionada a humor e estresse(equilíbrio da homocistéina, produção de catecolaminas e serotonina). Como conclusão, este estudo conferiu benefícios funcionais bem significativos, quando foram confrontados com um estressor agudo , fazendo uma comparação com um placebo e o tratamento não totalmente combinado. O tratamento combinado deu ao participante um estado focado e relaxado, reduziu a sua percepção ao estresse e aumentou a sua excitação energética em antecipação e também na recuperação imediata de exposição ao estresse, ocorreu também uma proteção contra distúrbios de humor negativo, reduziu ansiedade subjetiva e aumentou o estado de alerta e a excitação energética subjetiva em um espaço de tempo de 2 a 7 horas pós exposição ao estresse (BOYLE *et al*,2021)²³.

Investigou-se através de estudo duplo-cego por (David T. Field *et al*,2022)²⁴ os efeitos da suplementação de altas doses vitamina B6 e vitamina B12 em comparação com placebo na redução da ansiedade e da supressão visual. Foram recrutados 478(381 mulheres, 92 homens, 5 dados ausentes) estudantes de bacharelado e mestrado entre 18 e 58 anos que foram avaliados durante 5 anos. Foram utilizados comprimidos de altas doses em relação à RDA, para a vitamina B6(piridoxina) a RDA é de 1,6mg e foram usados 100mg; para a vitamina B12(metilcobalamina), a RDA é 2,4ug e o suplemento continha 1000ug e comprimidos placebo de lactose.

No presente estudo foram medidos sintomas psiquiátricos, processamento visual e cognição que foram selecionados por sua relevância para a hipótese de que as vitaminas B6 e B12 podem exercer efeitos na modificação do equilíbrio inibição-excitação. As medidas de resultado relatadas são ansiedade (SCAARED), depressão (questionário de humor e sentimentos (MFQ)), capacidade de detectar alvos visuais de baixo contraste com ou sem padrão de fundo supressivo, taxa de reversão da rivalidade binocular que foi previamente associada aos níveis de GABA no córtex visual e uma bateria de processamento sensorial tátil que foi usado anteriormente em relação aos desequilíbrios de inibição/excitação propostos no TEA.

Avaliou-se se o equilíbrio entre excitação e inibição neural poderia ser alterado por meio da suplementação das vitaminas B6 e B12 em relação ao placebo. Com relação à supressão visual, constatou-se que a suplementação de piridoxina aumentou os limiares de contraste visual quando um surround supressivo estava presente, porém o mesmo não ocorreu quando o havia ausência de surround, o que sugere um aumento da inibição neural pelo aumento dos níveis de GABA, porque o efeito de supressor surround nos limiares é causado, mesmo que em parte, pela ação de interneurônios inibitórios gabaérgicos. Neste caso, discute-se a efetividade da vitamina B6 na redução da excitação, pois se as ações inibitórias tivessem ocorrido, também teria limiares elevados quando o surround estivesse ausente visto que estes mecanismos agem para reduzir a excitação.

Com relação à ansiedade, foi constatado que a suplementação de vitamina B6 atuou na redução dos sintomas da ansiedade autorrelatada. É visto que a vitamina B6 atua no aumento dos níveis de GABA o que explica a redução nos níveis de ansiedade em função de sua atuação na conversão do glutamato excitatório em GABA inibitório, como também é uma coenzima para a produção de outros neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina²⁴. Por outro lado, não se encontrou efeitos claros da mesma suplementação em sintomas de depressão autorrelatados.

Um estudo transversal foi por (ODAI *et al*, 2020)²⁵ foi realizado com 700 mulheres japonesas inscritas no programa de Educação Sistemática em Saúde e Nutrição da clínica de menopausa da

Tokyo Medical and Dental University, elas buscaram atendimento médico por sintomas da menopausa, no presente estudo foram avaliados sintomas de ansiedade e depressão (HADS) e seus hábitos alimentares por meio de breve questionário de histórico alimentar autoadministrado (BDHQ).

O estudo foi realizado com 289 mulheres após aplicação de critérios de exclusão, a média de idade das participantes foi de 52,0 +- 6,9 anos; os níveis de ansiedade leve, moderada e grave constatados foi de 54%, 28,7% e 17,3% respectivamente e de depressão foi de 61,6%, 25,6% e 12,8% respectivamente.

Seus hábitos alimentares, estado e sintomas da menopausa, fatores de estilo de vida, composição corporal e parâmetros cardiovasculares foram avaliados e os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados de acordo com a HADS, no qual valores de 0 a 7 pontos, 8 a 10 pontos e 11 a 21 pontos nas subescalas de ansiedade grave ou depressão foram categorizados como leve, moderado e grave, respectivamente²⁵.

As participantes com sintomas de ansiedade/depressão graves apresentaram baixa qualidade de vida de acordo com a avaliação MHR-QOL e praticavam exercícios físicos com baixa frequência, eram mais jovens do que as com sintomas leves, não houve diferença significativa com relação à composição corporal e aptidão física das participantes.

A análise dos sintomas depressivos foi relacionada à ingestão diária de vitamina B6 e conseqüentemente, os sintomas moderados e graves a mulheres japonesas com baixa ingestão de vitamina B6.

Observa-se limitações no estudo devido ao pequeno tamanho da amostra e a relação causal incerta devido à sua natureza transversal, não sendo indicado generalizar os achados a uma população mais ampla.

Através de estudo transversal (Pouteau *et al*, 2018)²⁶ foi associado o status de magnésio e a ingestão de vitamina B6 à saúde mental e/ou qualidade de vida através de um estudo controlado randomizado de fase IV de oito semanas em indivíduos com baixa magnesemia e estresse grave/extremamente grave em comparação com placebo. Avaliou a suplementação com magnésio sozinho e associado à vitamina B6.

Os participantes foram recrutados em centros de ensaios clínicos na França, um total de 264 pacientes randomizados, todos adultos com idades entre 18 e 50 anos, com escala de estresse definidos por triagem através da pontuação de subescala de estresse DASS-42 de >18 e com níveis séricos de magnésio abaixo do ideal (intervalo de 0,66 a 0,84 mmol; Pouteau e al., 2018). 74% eram do sexo feminino e a pontuação DASS -42(DP) foi de 27,7(7,1) (estresse grave:26-33). O nível

sérico médio (SD) de magnésio e vitamina B6 foi de 0,80(0,04) mmol/l e 48,56(52,27) mmol/l, respectivamente. As características clínicas e demográficas foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Os participantes receberam comprimidos revestidos com a combinação de Magnésio e vitamina B6 (Mange B6-470mg de lactato de magnésio di-hidratado e 5mg de cloridrato de piridoxina) ou Magnésio sozinho (Magnespasmy464,4mg de lactato de magnésio di-hidratado), cada participante fez uso de 6 comprimidos por dia, sendo dois comprimidos a cada refeição (café da manhã, almoço e jantar) totalizando aproximadamente 300mg de magnésio elementar com ou sem 30mg vitamina B6, durante o período de 6 semanas.

O objetivo do estudo foi comparar a suplementação do magnésio sozinho em relação ao magnésio somado à vitamina B6 em adultos com baixa concentração sérica de magnésio.

O Magnésio atua como cofator para inúmeras reações bioquímicas e seus níveis de concentração estão relacionados ao estresse. Hormônios liberados durante momentos de estresse, como as catecolaminas e corticosteroides diminuem a concentração sérica de magnésio, enquanto a baixa concentração de magnésio eleva estes hormônios ligados ao estresse, o que provoca um ciclo de feedback positivo que tanto aumenta a liberação de hormônios do estresse quanto diminui os níveis de magnésio. A baixa concentração sérica de magnésio aumenta a liberação de hormônios ligados ao estresse.²⁶

A vitamina B6 possui função moduladora sobre os neurotransmissores que atuam em situações de ansiedade e depressão, podendo reduzir a pressão arterial e atuar fisiologicamente na redução da liberação corticosteroides.²⁶

No presente estudo, tanto o magnésio associado à vitamina B6 quanto o Magnésio sozinho apresentaram resultados positivos na redução do estresse desde o início até a oitava semana em aproximadamente 40% dos indivíduos que participaram do estudo. A suplementação de magnésio e vitamina B6 juntos apresentou uma redução de 24% maior do que a suplementação do magnésio sozinho.

Conclusão

A ansiedade é uma condição que afeta grande parte da população mundial, sobretudo a brasileira, fato este, que incide diretamente na qualidade de vida dos indivíduos que convivem com os sintomas deste transtorno. Como supracitado, a ansiedade pode mudar os hábitos alimentares, assim como os alimentos atuam melhorando ou piorando a ansiedade.

Foram destacados estudos que comprovaram a eficiência da vitamina D, B6 e magnésio em seu tratamento. Apesar dos resultados promissores, devem ser realizados mais estudos para a melhor

compreensão dos mecanismos envolvidos na eficácia do tratamento, bem como a posologia a ser usada.

REFERÊNCIAS

1. Costa CO, Branco JC, Vieira IS, Souza LD, Silva RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr [Internet]. Jun 2019 [citado 11 abr 2023];68(2):92-100. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>
2. Boaz M, Navarro DA, Raz O, Kaufman-Shriqui V. Dietary Changes and Anxiety during the Coronavirus Pandemic: Differences between the Sexes. Nutrients [Internet]. 23 nov 2021 [citado 11 abr 2023];13(12):4193. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13124193>
3. KAYA S, UZDİL Z, ZARARSIZ G, SÖKÜLMEZ KAYA P, TERZİ M. Evaluation of the relationship between anxiety and nutritional habits in Turkish patients with multiple sclerosis during the Covid-19 outbreak. Rev Nutr [Internet]. 2022 [citado 11 abr 2023];35. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-9865202235e210231>
4. Rajabi-Naeeni M, Dolatian M, Qorbani M, Vaezi AA. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. Brain Behav [Internet]. 2 set 2021 [citado 11 abr 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/brb3.2342>
5. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, Mazur A, Pickering G, Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Stress Health [Internet]. 6 maio 2021 [citado 11 abr 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/smi.3051>
6. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Genebra: WHO; 2017.
7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.).
8. Chand SP, Marwaha R. Ansiedade. [Atualizado em 8 de maio de 2022]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
9. Quevedo J, Izquierdo I. Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos. Porto Alegre: Editora Artmed; 2020.
10. Mahan L K , Raymond J L. Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14a ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2018.
11. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde.Recurso na Internet em Português | LIS - Localizador de Informação em Saúde | ID: lis-48695[Acesso em 2023 Mar 23]. Disponível

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

12. VANESSA, Cukier Celso; Cukier. **Macro e micronutrientes em nutrição clínica**. [S. l.]: Editora Manole, 2020. ISBN 9788520456880.
13. Adriana Trejger Kachani, Taki Athanássios Cordás.- *Nutrição em Psiquiatria*; Editora Manole Ltda.,202
14. Maria Franciscato Cozzolino S. Biodisponibilidade de nutrientes. 6ª ed. Barueri: Manole; 2020. 934 p.
15. BOAZ, Mona et al. Dietary Changes and Anxiety during the Coronavirus Pandemic: Differences between the Sexes. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4193, 23 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13124193>. Acesso em: 22 abr. 2023.
16. CAZAL, Mariana de Melo; NUNES, Danúbia Paula; SILVA, Sandra Tavares da. Hábitos de vida durante a pandemia da COVID-19. **Scientia Medica**, v. 31, n. 1, p. e41053, 29 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2021.1.41053>. Acesso em: 22 abr. 2023.
17. FONSECA, Natasha Kim de O. da et al. Impulsivity influences food intake in women with generalized anxiety disorder. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 4, p. 382-388, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0556>. Acesso em: 22 abr. 2023.
18. MASOUMEH,Raiabi-Naeeni.da et al. Effect of ômega 3 and vitamin D co supplementation on psychological distress in reproductive-age women with pre- diabetes and hypovitaminosis D . **Brain and Behavior** /v.11,issue11/e2342.Disponível em; <https://doi.org/10.1002/br3.2342> acesso em : 02 .set.2021
19. ZHU,Cuizhen da et al.Vitamin D supplementantion improves anxiety but not depplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. **Brain Behav**.2020;e01760.Disponivel em <https://doi.org/10.1002/brb3.1760> acesso em 18.set.2020
20. ZAROMYTIDOU, Evangelia da et al..Vitamin D alleviates Anxiety and Depression in Elderly People with prediabetes.**Metabolites** 2022, 12, 884;Disponivel em <https://doi.org/10.3390/metabo12100884> acesoo19.set.2022
21. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, Mazur A, Pickering G, Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress Health* [Internet]. 6 maio 2021 [citado 8 maio 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/smi.3051>
22. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 26 mar 2020 [citado 27 abr 2023];17(7):2227. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072227>
23. Boyle NB, Billington J, Lawton C, Quadt F, Dye L. A combination of green tea, rhodiola, magnesium and B vitamins modulates brain activity and protects against the effects of induced social stress in healthy volunteers. *Nutr Neurosci* [Internet]. 26 abr 2021 [citado 27 abr 2023]:1-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1028415x.2021.1909204>
24. High-dose Vitamin B6 supplementatios reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. David T. Field,, Rebekah O. Crackell, Jessica R. Eastwood, Peter Scarfe, Claire

M. Williams, Ying Zheng, Teresa Tvassoli. Julho 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/hup.2852>

25. Depressive Symptoms in Middle-Aged Elderly Women are Associated with a low intake of vitamin B6: A Cross-Sectional Study, Tamani Odai, Masakazu Terauchi, Risa Suzuki, Kiyoko Kato, Asyka Hirose, Naoyuki Miyasaka , Nutrients 2020, 12(11), 3437;
<https://doi.org/10.3390/nu12113437>
26. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. Eienne Pouteau, Marmar Kabir-Ahmadi, Leonel Noé, André Mazur, Louise Tintura, Juliane Helhammer, Gisele Pickering, Claude Dubray, 18 de julho de 2018