UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

Psiquiatria Nutricional:
Uma nova área em ascensão na Nutrição.

Bianca Cardoso Peres

Carolina Oliveira Merola

Glaucia Pummer de Almeida

Julia Nunes Franco

Orientador: Prof. Dr. José Araújo de Oliveira Silva

SÃO PAULO

2022

Bianca Cardoso Peres
Carolina Oliveira Merola
Glaucia Pummer de Almeida
Julia Nunes Franco

Psiquiatria Nutricional:
Uma nova área em ascensão na Nutrição.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. José Araújo de Oliveira Silva

SÃO PAULO
2022

RESUMO

Almeida GP de. Psiquiatria Nutricional: Uma nova área em ascensão na Nutrição. [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Universidade Anhembi Morumbi; 2022.

Os Transtornos Mentais são de suma relevância para a Saúde Pública e está diretamente associado a incapacidade produtiva, limitações sociais e redução de expectativa de vida. Globalmente, tem se buscado novas soluções para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos em situação de prejuízo de Saúde Mental. Devido a urgência do tema no atualidade, novos estudos estão sendo realizados, e pesquisadores têm se organizado mundialmente com o intuito de acelerar o processo e avançar com novos achados. O objetivo deste estudo visa analisar o conceito da Psiquiatria Nutricional, interpretar vias biológicas e metabólicas sobre o Eixo Intestino-Cérebro (EIC) e, por fim, verificar o avanço dos estudos da Psiquiatria Nutricional aplicada aos Transtornos de Depressão Maior (TDM). A metodologia deste estudo é de revisão narrativa da literatura através de revisões contendo como objetivo principal temas relacionados à Psiquiatria Nutricional, publicados entre 2013 e 2022. Os resultados foram analisados de forma qualitativa mediante descrição narrativa e, até o presente momento, pode-se afirmar a piora de quadros de Transtornos Mentais quando o indivíduo apresenta piora de marcadores inflamatórios e piora da eubiose intestinal dado a comunicação bidirecional entre o EIC. Estudos recentes apontam progressos significativos na qualidade de vida quando ocorre à adoção da Dieta do Mediterrâneo Modificada por indivíduos em situação de TDM, ainda sugere-se na literatura o uso de psicobióticos para auxiliar quanto a disbiose intestinal. Além disso, com o propósito de melhorar marcadores inflamatórios, é indicado na literatura o uso do nutracêutico ômega 3 e por fim, recomenda-se o uso do nutracêutico N-acetilcisteína (NAC) para melhora dos sintomas depressivos, entretanto, os achados ainda são controversos para NAC. Em síntese, a abordagem baseada na Psiquiatria Nutricional tem demonstrado efeitos positivos para tratamento de TDM, apesar disso, ainda são necessários mais estudos para refinar sua eficácia em populações diversas.

Palavras-Chave: Nutrição, Nutrientes, Psiquiatria, Saúde Mental, Dieta.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....05

2 OBJETIVOS.....07

3 MÉTODOS.....08

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....09

4.1 Psiquiatria Nutricional 09

4.2 Transtonos Mentais.....10

4.2.1 Transtorno Depressivo Maior (TDM).....10

4.3 Psiquiatria Nutricional No TDM.....11

5 Aspectos Biológicos E Metabólicos 13

5.1 Eixo Intestino 13

5.2 Eixo Intestino Cérebro.....13

5.3 Sistema Nervoso Entérico E Sistema Nervoso Central.....15

6 Resultados 18

6.1 Intervenções Dietéticas 18

6.2 Nutracêuticos 20

6.2.1 Psicobióticos 21

6.2.2 Ácido graxo ômega-3 23

6.2.3 N-acetilcisteína (NAC) 24

7 Conclusão 27

REFERÊNCIAS 28

1. INTRODUÇÃO

Foi divulgado neste ano de 2022, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a maior revisão mundial sobre aspectos de Saúde Mental dos últimos tempos. Os dados alertam sobre o crescimento de 25% nas condições comuns de Saúde Mental, como depressão e ansiedade, somente no primeiro ano da pandemia causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Ao todo, além dos números já preestabelecidos em 2019, sobre pessoas que já viviam com um Transtorno Mental, atualmente, estima-se quase um bilhão de pessoas acometidas por um Transtorno Mental.

Os Transtornos Mentais são responsáveis por causar incapacidade nos indivíduos, sendo que a cada seis pessoas diagnosticadas por um Transtorno Mental, uma apresenta incapacidade. Os Transtornos Mentais ainda são responsáveis por reduzir em média a expectativa de vida entre 10/20 anos e, em todos os países analisados e de forma unânime, as pessoas mais vulneráveis economicamente apresentam maiores riscos a transcorrer um Transtorno Mental, Além do mais, são as mais propensas a não terem acesso a tratamento de qualidade (OMS, 2022).

Nos últimos anos, tendo em vista o aumento da necessidade de trazer novas soluções dentro do campo de saúde mental, houve um crescimento significativo de novas pesquisas voltadas em explorar a relação entre as Ciências da Nutrição e a Saúde Mental. E, com a finalidade de organizar tais estudos, em 2013, foi criada a Sociedade Internacional de Pesquisa em Psiquiatria Nutricional - *International Society for Nutritional Psychiatry Research* (ISNPR), que assume o objetivo de avançar em pesquisas e comunicação sobre a Nutrição no campo da Psiquiatria, dando origem ao recém e emergente campo de estudo chamado de Psiquiatria Nutricional (ISNPR, 2013).

A Saúde Mental, tem sido apontada como um problema emergente de Saúde Pública e a Psiquiatria Nutricional é um campo de pesquisa em rápido crescimento que tem o potencial de fornecer intervenções clinicamente significativas para prevenir e gerenciar as doenças mentais. Pesquisas observacionais demonstraram uma relação consistente entre a qualidade da dieta e doenças mentais comuns, enquanto as vias biológicas, incluindo: inflamação, estresse oxidativo, microbiota

gastrointestinal e fatores neurotróficos fornecem mecanismos de ação viáveis para esse efeito observado (MARX *et al*., 2017).

A Declaração de Consenso da ISNPR (2015) intitula fortemente em favor da nutrição e dos nutracêuticos, sendo a alimentação um alvo modificável fundamental para a prevenção de Transtornos Mentais e, por sua vez, apresenta um papel fundamental na promoção da Saúde Mental. A aplicabilidade em torno dos nutrientes, isolados ou não, em quantidades especificas e adotados por prazos específicos que possuem estudos científicos em andamento, prometem boa relevância com a saúde do cérebro (BRANDT, 2019).

As Ciências da Nutrição têm sido reconhecidas como sendo de suma importância para a prevenção de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). Entre outros, os distúrbios de Saúde Mental foram selecionados como influenciados pelo risco dietético por meio de uma variedade de mecanismos moleculares. As melhorias na tecnologia e implementação das Ciências Ômicas, em termos de Nutrição, criaram a possibilidade de estudar a relação entre dieta, microbiota intestinal e Saúde Mental. O Eixo Intestino-Cérebro (EIC) representa a lógica central que prepara o terreno para uma disciplina de estudo relativamente nova, definida como Psiquiatria Nutricional. Pesquisas sobre esse assunto ajudam a entender melhor a possível relação multidirecional entre alimentação, humor, qualidade do sono, cognição e Saúde Mental de forma geral (GROSSO, 2021).

As intervenções alimentares visam alcançar os processos fisiopatológicos implícitos às doenças, incluindo variâncias do microbioma, alterações das funções mitocondriais, impacto nos processos inflamatórios, desvios de fatores neurotróficos ao cérebro e disfunções no eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (ADAN *et al.*, 2019).

Diante do exposto, no decorrer desta revisão narrativa, serão abordados com maior ênfase alguns pontos acerca das comunicações relacionados ao Eixo Intestino-Cérebro, elucidando questões que são abordadas atualmente na Psiquiatra Nutricional, seus recentes achados e qual caminho por hora a ciência tem trilhado. Ainda assim, serão abordados aspectos relevantes entre Psiquiatria Nutricional e Transtorno de Depressão Maior (TDM). Por fim, este estudo apresentará alguns resultados de recentes estudos científicos existentes ao que tange a abordagem da Dieta do Mediterrâneo Modificada (ModiMedDiet) e sobre Nutracêuticos como: Psicobióticos, Ômega 3 e N-acetilcisteína aplicadas especificamente no TDM.

2 OBJETIVOS

Analisar o conceito da Psiquiatria Nutricional, sua aplicabilidade aos Transtornos de Depressão Maior (TDM) e interpretar vias biológicas e metabólicas sobre o Eixo Intestino-Cérebro (EIC).

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura a partir do levantamento de dados sobre artigos e revisões na base de dados eletrônica Biblioteca virtual- EBSCO, Sci elo e Pubmed e e-books (encontrados em Minha biblioteca) publicados entre os anos 2013 e 2022, nos idiomas em português e inglês.

Foram empregados descritores como: Psiquiatria Nutricional e Nutritional Psychiatry, Psiquiatria, Transtornos Mentais, Transtorno Depressivo Maior, Saúde Mental, Microbioma Gastrointestinal, Ômega 3, N-acetilcisteína (NAC) e Probióticos.

Como critérios de inclusão foram selecionadas somente revisões e editorias que tinham como objetivo principal temas correlacionados à Psiquiatria Nutricional. Os resultados foram analisados de forma qualitativa mediante descrição narrativa.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 PSIQUIATRIA NUTRICIONAL

A Psiquiatria Nutricional está inserida no campo de prevenção e tratamento coadjuvante de Transtornos Mentais através da modulação da dieta, assim como, apoia-se na suplementação de alguns nutrientes de forma específica, tendo a premissa que a Saúde Mental apresenta possível correlação com a predominância alimentar do indivíduo. Baseado no conjunto existente da literatura em Clínica Psiquiátrica, é de conhecimento de todos a complexidade em torno dos distúrbios psiquiátricos que envolvem desde fatores externos, a própria genética e diversas questões individualizadas, entretanto, discute-se o que é possível ser modificável, ou seja, qual seria o papel da alimentação como fator de grande impacto na Saúde Mental (JACKA, 2017).

O campo da Psiquiatria Nutricional está apenas começando a gerar dados de qualidade e de consistência, que são necessários para mudar as recomendações de Saúde Pública e a prática clínica. Logo, a abordagem em Psiquiatria Nutricional busca, através das evidências científicas, responder a aplicabilidade da dieta na saúde mental e como esta impactaria na resposta de estímulos cerebrais. Assim como busca elucidar questões em relação à microbiota intestinal e a sua possível correlação com os resultados inflamatórios no corpo do indivíduo (DASH; O'NEIL; JACKA, 2016).

Outro imperativo fundamental é se concentrar, dentro do contexto em Psiquiatria Nutricional, no que diz respeito as vias biológicas que medeiam a ligação dieta-saúde mental. Discussões anteriores se concentraram nas vias inflamatórias e nas novas evidências sobre a permeabilidade intestinal e a microbiota intestinal (SLYEPCHENKO *et al.*, 2016).

Em particular, o eixo intestino-cérebro é um foco em crescente de atenção, dado o recente entendimento sobre a importância da microbiota intestinal em influenciar o cérebro e o comportamento, assim como, o reconhecimento de que a dieta é um modulador chave da microbiota intestinal e da saúde intestinal (BERK *et al.*, 2013).

4.2 TRANTORNOS MENTAIS

De acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5 (2016), entende-se como um transtorno mental é a síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, de comportamento ou de regulação emocional, refletindo na disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental.

Para Guimarães e tal. (2021), o critério de funcionalidade, utilizado no DSM-5, “é vantajoso em psiquiatria, pois permite avaliar o indivíduo dentro de seu contexto sociocultural, levando em consideração suas características individuais”.

4.2.1 Transtorno depressivo maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um Transtorno Mental de etiologia multifatorial e cerca de 20% da população mundial apresenta sintomas depressivos significativos ao longo da vida. Situações de estresse possivelmente influenciam escolhas alimentares menos saudáveis, desfavorecendo a biodiversidade da microbiota intestinal (CARVALHO; LAFER; SCHUCH, 2021).

Quando se fala de definição para o TDM, a característica mais prevalente deste transtorno é a presença de humor irritável, triste ou vazio, seguido de mudanças cognitivas e somáticas, que interferem no desenvolvimento funcional do indivíduo, diferindo de individuo para indivíduo em relação ao momento, duração ou etiologia dentro de seus aspectos particulares (DSM-5, 2016).

> Os transtornos depressivos incluem transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente, entre outros. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) representa a condição clássica desse grupo de transtornos, sendo caracterizado por episódios distintos ao menos de duas semanas de duração, envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas. (DSM-5, 2016).

Os mecanismos relacionados ao desenvolvimento e à gravidade do Transtorno Depressivo Maior (TDM) no que tange o Sistema Nervoso são: Insuficiente ou inadequado suprimento de nutrientes, como aminoácidos, gorduras, vitaminas e minerais, além de outros micronutrientes, afetando fatores neurotróficos, como a plasticidade e manutenção neuronal; desequilíbrio mitocondrial e desequilíbrio na produção de peptídeo YY (PYY), fator de liberação de corticotrofina (CRF), ocitocina, neuropeptídeo Y (NPY) e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (JIANG *et al.*, 2015).

Já os mecanismos que tangem a esfera do Sistema Imunológico são: o aumento de citocinas pró-inflamatórias e do estresse oxidativo, elevada atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA). O padrão alimentar pobre em nutrientes essenciais favorece o desequilíbrio do sistema imune e o aumento no estresse oxidativo (KOOPMAN; EL AIDY, 2017).

Por fim, os mecanismos dos Sistema Entérico e Endócrino incluem alterações em relação à disbiose intestinal, desequilíbrio na produção de fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1), peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), colecistocinina (CCK), grelina, leptina e desequilíbrio no metabolismo glicêmico (LACH *et al.*, 2018).

A modificação no padrão alimentar é uma das estratégias de tratamento com poucos efeitos adversos, características não invasivas e relativamente acessível nas intervenções dietéticas e na depressão (LOPRESTI; HOOD; DRUMMOND, 2013).

4.3 Psiquiatria Nutricional No TDM

Os estudos da Sociedade Internacional de Pesquisa em Psiquiatria Nutricional remetem ao crescente reconhecimento do campo da nutrição como uma ciência que tem capacidade de modificar fatores determinantes aos riscos subjacentes às doenças mentais, apresentando crescente potencial para intervenções capazes de prevenir e tratar de forma coadjuvante doenças, como a depressão (MARTINEZ; GONZÁLEZ, 2017).

As deficiências nutricionais graves podem afetar o bom andamento funcional do perfil psicológico do indivíduo, atingindo vias afetivas e cognitivas. Padrões alimentares com predominância em alimentos ultraprocessados, somados a hábitos

dietéticos pró-inflamatórios, com raríssimas exceções, permitem que o indivíduo atinja adequadamente suas necessidades diárias de nutrientes essenciais para a boa resposta do funcionamento do cérebro e do corpo. Mesmo com suporte de alta densidade energética dos alimentos ultraprocessados, a baixa densidade nutritiva da dieta como um todo, associada a hábitos de vida inadequados, como: sedentarismo, tabagismo, etilismo e sono de baixa qualidade, podem ocasionar desfechos negativos à Saúde Mental (CARNEGIE *et al*., 2020).

5 ASPECTOS BIOLÓGICOS E METABÓLICOS

5.1 Eixo Intestino

Por definição literária, o termo Microbiota refere-se às comunidades de microrganismos que habitam os tecidos: protozoários, fungos, bactérias entre outros. E a mesma, quando em desiquilíbrio, pode levar a uma resposta imunológica, causando inflamação. Assim como, o Microbioma tem por definição um conjunto desses microrganismos e seus genes que interagem com os genes de seus hospedeiros (FAINTUCH, 2017).

O Microbioma Intestinal desempenha funções importantes como o controle do sistema imunológico, controle da digestão, controle do metabolismo de gordura, controle na síntese de certos ácidos graxos de cadeia curta e das vitaminas (MIGUEL, 2020).

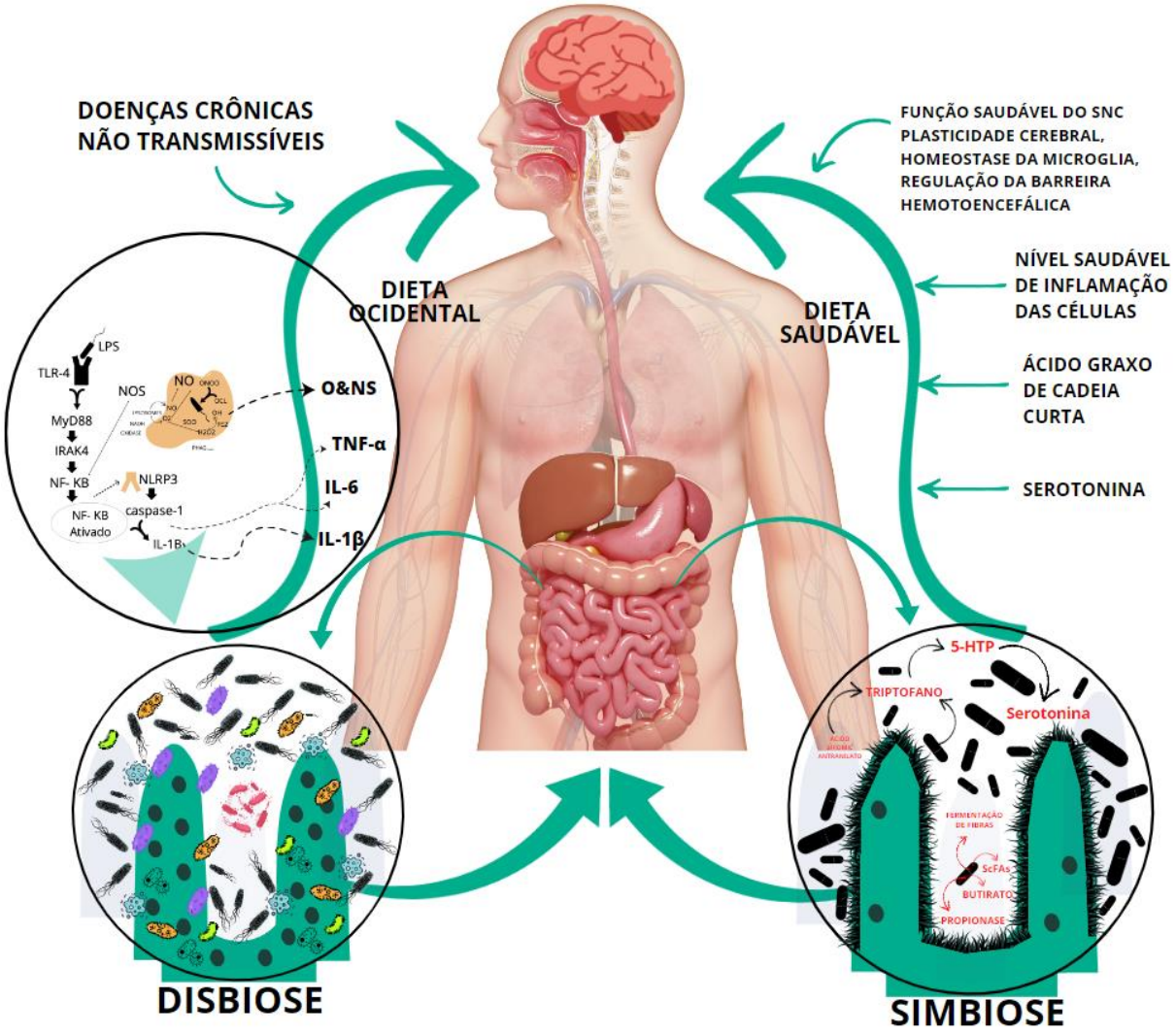
> O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, núcleo central do estresse no sistema endócrino, regula a liberação de glicocorticoides, mineralocorticoides e catecolaminas, substâncias que modulam o ambiente intestinal determinando a composição da microbiota e a integridade da barreira intestinal – complexo sistema de múltiplas camadas, com uma barreira externa e uma barreira funcional imunológica interna. A interação dessas barreiras permite a manutenção do equilíbrio de sua permeabilidade (MIGUEL, 2020).

5.2 Eixo Intestino-Cérebro

A Disbiose Intestinal (DI) significa alterações na microbiota quanto aos desvios nas atividades neuronais, endócrino, imunológico e metabólico. Estes desvios aumentam a permeabilidade intestinal ao se romperem as *tight junctions* do epitélio intestinal, levando à translocação bacteriana para a corrente sanguínea, e assim, ativando a produção de citocinas inflamatórias por macrófagos e outras células imunes, por outro lado, uma microbiota saudável produz vários mediadores neuroativos, incluindo Serotonina (5-HT) e Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFAs), como por exemplo o Butirato, que pode ajudar na manutenção de uma barreira intestinal menos permeável (FAINTUCH, 2017).

De acordo com a figura 1, a ideia ao que permeia a Psiquiatria Nutricional atualmente, inicia-se em relação a conexão bidirecional do eixo microbiota-intestino-cérebro, sendo que a dieta ocidental poderia resultar em disbiose, por ativar a cascata de sinalização inflamatória, podendo gerar uma série de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), através de uma microbiota inflamada. Em contrapartida, já uma deita saudável manteria o indivíduo em eubiose, gerando uma função cerebral saudável, mediado por um intestino com marcadores inflamatórios saudáveis e menos permeável (SLYEPCHENKO *et al*., 2016).

Figura 1. Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro



Fonte: Adaptado de (SLYEPCHENKO *et al.*, 2016).

5.3 Sistema Nervoso Entérico e Sistema Nervoso Central

Existem várias vias diretas e indiretas, e de circulação sistêmica, entre o Sistema Nervoso Entérico e Sistema Nervoso Central, que através das quais a microbiota intestinal pode modular o eixo-intestino-cérebro (EIC). Incluem-se vias endócrinas, mais especificamente a do cortisol, como também, vias imunes, como as das citocinas e as vias neurais vagal. Por fim, não podendo ficar de fora deste contexto, as vias do Sistema Nervoso Entérico (ENS) e Nervos Espinhais. (KACHANI; CORDÁS, 2021).

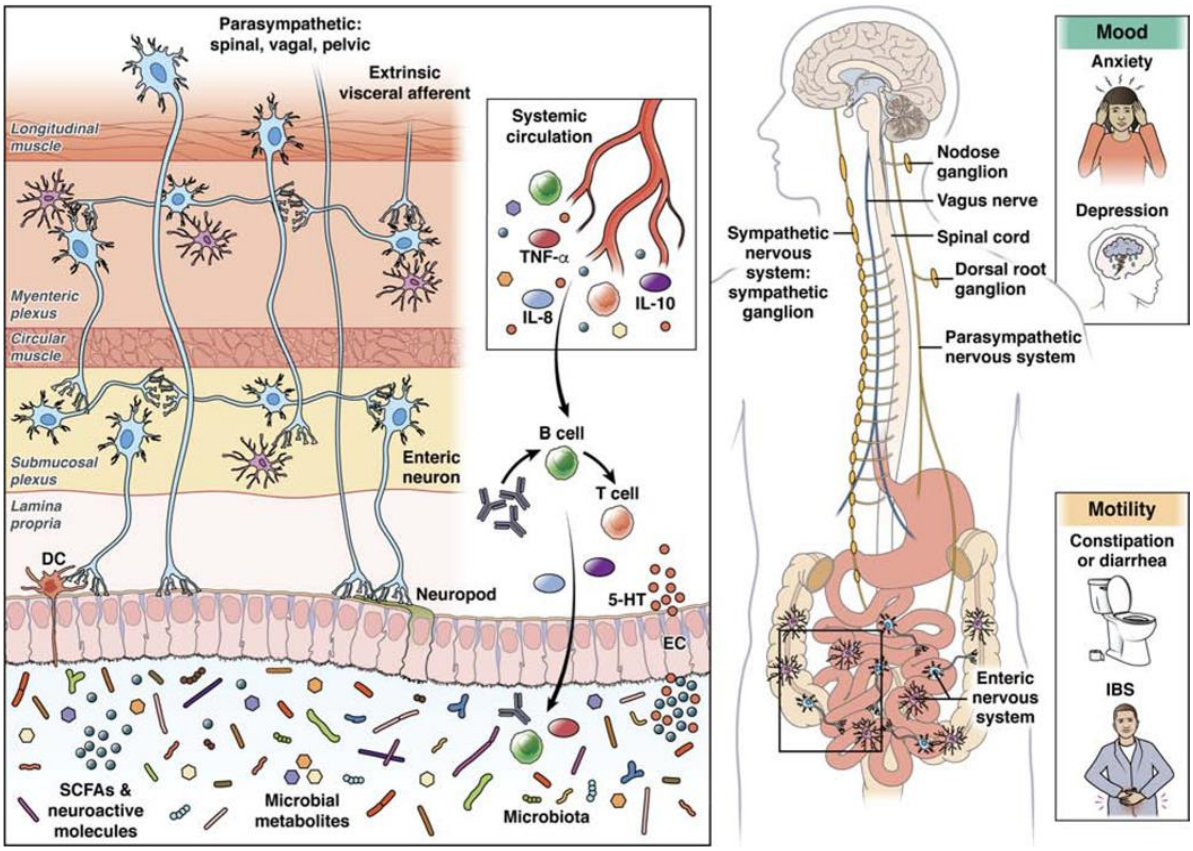
Vários micróbios intestinais são capazes de sintetizar neurotransmissores, conhecidos como Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), Noradrenalina e Dopamina. Metabólitos microbianos neuroativos podem modular o cérebro e o comportamento através de várias maneiras que ainda estão sendo elucidadas. (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

As células epiteliais afetam a função da barreira intestinal e as células enteroendócrinas (EECs) liberam hormônios gastrointestinais, bem como, as células dendríticas (DCs) modulam a função imunológica Estruturas especializadas em células enteroendócrinas, conhecidas como “neurópodes”, demonstram transduzir sinais sensoriais do meio intestinal para o cérebro, através da formação de conexões semelhantes a sinapses para nervos aferentes, incluindo o nervo vago (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

O Sistema Nervoso Entérico está perfeitamente preparado para ser um hub integral para sinais microbianos e pode se comunicar com o cérebro por meio de vias vagais e espinhais. No entanto, as vias de sinalizações moleculares, de todas essas vias envolvidas, ainda precisam ser definidas com maior exatidão (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

Na figura 2, sugere-se que as vias de comunicação do EIC impliquem em desfechos diretamente relacionados para variações de humor, como a depressão e a ansiedade, assim como, esse mesmo eixo também pode apresentar desfechos diretamente correlacionados ao que diz respeito a motilidade intestinal, devido a comunicação do Sistema Nervoso Entérico e Sistema Nervoso Central (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

Figura 2. Vias de comunicação entre microbiota e cérebro

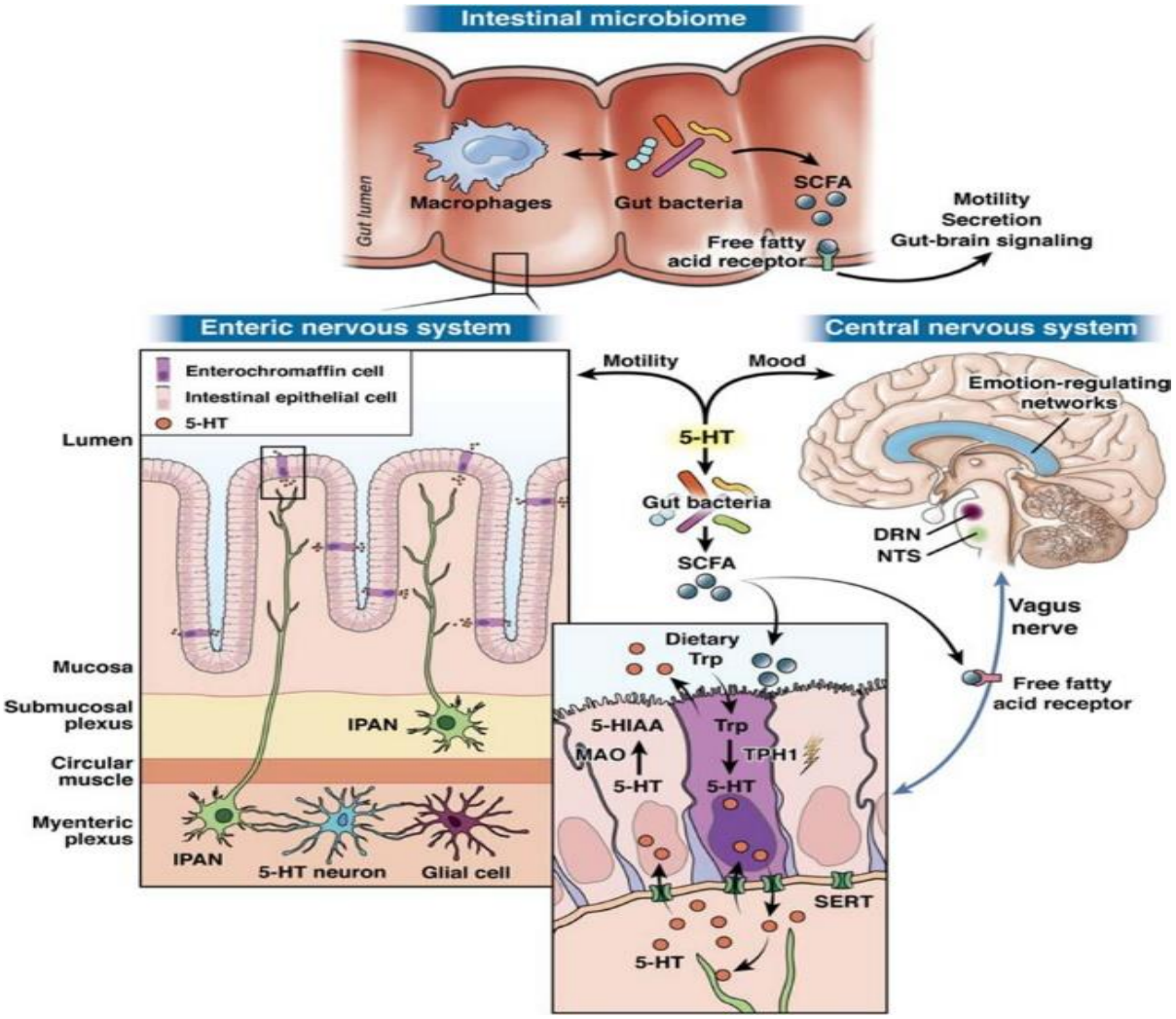


Fonte: (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021) – Abreviações e tradução: *Parasympathetic: Spinal, Vagal, Pelvic* - Parassimpático: Espinhal, Vagal, Pélvico, *Extrinsic Visceral Afferent* - Aferente Visceral Extrínseco, *Longitudinal Muscle* - Músculo Longitudinal, *Myenteric Plexus* - Plexo Mesentérico, *Circular Muscle* - Músculo Circular, *Submucosal Plexus* - Plexo Submucosal, *Lamina Propria* - Lamina Própria, *Enteric Neuron* - Neurônio Entérico, Células Dendríticas (DC*), Neuropod* – Neuropépode, *Systemic Circulation* - Circulação Sistêmica, Fator De Necrose Tumoral Alfa (TNF-A), Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 10 (IL-10), *B-Cell* - Célula B, *T-Cell* - Cédula T, Serotonina (5-HT), Membrana Extra Celular (EC), Ácidos Graxos De Cadeia Curta (SCFAs), *Neuroactive Molecules* - Moléculas Neuroativas, *Microbial Metabolites* - Metabólicos Microbianos, *Microbiota* – Microbiota; *Sympathetic Nervous System: Sympathetic Ganglion* - Sistema Nervoso Simpático Gânglio Simpático, *Nodose Ganglion* - Gânglio Nodoso, *Vagus Nerve* - Nervo Vago, *Spinal Cord* - Medula Espinhal, *Dorsal Root Ganglion* - Gânglio Da Raiz Dorsal, *Parasympathetic Nervous System* - Sistema Nervoso Parassimpático, *Enteric Nervous System* - Sistema Nervoso Entérico, *Mood* – Humor, *Depression* – Depressão, *Anxiety* – Ansiedade, *Motility* – Motilidade, *Constipation* – Constipação, *Diarrhea* – Diarreia, Síndrome Do Intestino Irritável (IBS).

Já a figura 3, é elucidado o papel da Serotonina como um regulador crítico da sinalização do eixo intestino-cérebro-microbioma. As bactérias intestinais no microbioma intestinal produzem Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFAs), que estimulam diretamente a TPH1, resultando na síntese e secreção de receptor 5-HT nas células intestinais. A 5-HT liberada da membrana basal das células intestinais, interagem com receptores de neurônios do SNE, por sua vez, os aferentes vagais geram sinalização que interagem com redes cerebrais reguladoras de emoções que

influenciam o humor. Essas sinalizações também pode modular a regulação das tight junctions, motilidade, secreção e sinalização intestino-cérebro (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

Figura 3. Serotonina (5-HT) - Mecanismos do Microbioma Intestinal, SNE e SNC.



Fonte: (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021) – Abreviações e tradução: Intestinal Microbiome - Microbioma Intestinal, Gut Lumen - Lúmen Intestinal, Macrophages - Macrófagos, Gut Bacteria - Bactérias Intestinais, Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFA), Free Fatty Acid Receptor - Receptor De Ácidos Graxos Livres, *Motility Secretion Gut-Brain Signaling* - Secreção De Motilidade Sinalização Intestino-Cérebro; *Enteric Nervous System* - Sistema Nervoso Entérico, *Enterochromaffin Cell* - Célula Enterocromafina, *Intestinal Epithelia Cell* - Célula Epitelial Intestinal, Serotonina (5-HT), *Lumen* - Lúmen, Mucosa - Mucosa, *Submucosal Plexus* - Plexo Submucoso, *Circular Muscle*- Músculo Circular, *Myenteric Plexus* - Plexo Mioentérico, Neurônios Aferentes Primários Intrínsecos Do Sistema Nervoso Entérico (IPANs), *5-HT Neuron* - Neurônio Liberador de Serotonina, *Glial Cell* - Célula Da Glia; *Motility*- Motilidade, *Mood* – Humor, Serotonina (5-HT), *Dietary* – Dieta, Triptofano (Trp) – 5-Hidroxi-Indolacético - Metabólito da Serotonina derivado do Aminoácido Triptofano (5-HIAA) – Monoamina Oxidase (MAO), Triptofano Hidroxilase 1 (TPH1), Transportador de Recaptação de Serotonina (SERT), *Central Nervous System* – Sistema Nervoso Central, *Emotional-Regulating Networks* - Redes de Regulação Emocional, Núcleo Dorsal da Rafe (DRN), Núcleo do trato solitário (NTS), *Vagus Nerve* - Nervo Vago.

6 RESULTADOS

6.1 Intervencões Dietéticas

Intervenções dietéticas específicas podem favorecer potencialmente a melhora dos sintomas depressivos. A revisão sistemática e metanálise realizada através de 16 ensaios clínicos randomizados e controlados demonstrou a eficácia de intervenções dietéticas para redução de sintomas depressivos e ansiosos em 48.826 indivíduos com idade média de 55 anos. As intervenções dietéticas eram individualizadas, apresentavam duração média de 10 dias a 3 anos e enfatizavam a melhoria da qualidade de ingestão de nutrientes, assim como, a redução no consumo de gorduras e a restrição calórica focada na perda de peso (TEASDALE *et al.*, 2016).

Outro exemplo que demonstrou efeitos positivos ao tratamento antidepressivo foi a dieta mediterrânea. A Dieta do Mediterrâneo é uma dieta típica dos países ao redor ao mar Mediterrâneo, principalmente às regiões do Sul da Itália, Grécia e Espanha, apresentando forte associação para baixos índices em relação a dieta ocidental que apresenta maior incidência às doenças cardiovasculares, câncer, Parkinson, Alzheimer e diabetes. A dieta mediterrânea consiste basicamente no alto consumo de frutas, legumes e vegetais (FLV), nozes, cereais não processados, peixe, iogurte e queijos, e baixo consumo de carne vermelha e leite. Nesta dieta há um consumo elevado de azeite de oliva, rico em ácidos graxos monoinsaturados, ao invés do consumo de óleos e gorduras ricos em ácidos graxos saturados. Fica permitido nesta dieta o consumo moderado de vinho tinto durante as refeições (MARTINEZ-GONZALEZ; MARTIN-CALVO, 2016).

Outro estudo com base nos parâmetros da revisão sistemática e metanálise foi conduzido com a finalidade de investigar relações entre os índices dietéticos entre a Dieta Mediterrânea Alternativo (EDM-A), o Índice de Alimentação Saudável (HEI), a Escore Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) e o Índice Inflamatório da Dieta (DII) para cenário de TDM ou sintomas depressivos. O estudo resultou em associação robusta entre valores altos de EDM-A e HEI e baixos valores de DII, com menor risco de desenvolvimento de depressão. Neste estudo fica sugerido o consumo de frutas, legumes e verduras, nozes e vinho em moderação, estão associados a melhores

desfechos metabólicos, favorecendo o tratamento da depressão (MOLENDIJK *et al*., 2018).

Em 2017, foi realizado o primeiro estudo controlado e randomizado sobre pesquisas de intervenção e padrão alimentar. Esta primeira intervenção visou testar a melhoria da dieta como estratégia para tratamento de sintomas depressivos. O estudo, que leva consigo o nome de SMILES Trial, um acrônimo ao inglês para "suporte à modificação do Estilo de Vida em estados emocionais prejudicados", apontou efeitos positivos de uma intervenção dietética de 3 meses na depressão moderada a grave com melhora significativamente maior ao grupo de intervenção dietética e apresentou remissão alcançada em 32% desse grupo, comparada a 8% ao grupo que não recebeu a intervenção. Em síntese, os resultados indicaram que a melhoria da dieta pode fornecer uma estratégia de tratamento eficaz e acessível para o manejo de sintomas depressivos, cujos benefícios podem se estender ao manejo de comorbidades comuns (JACKA *et al*., 2017).

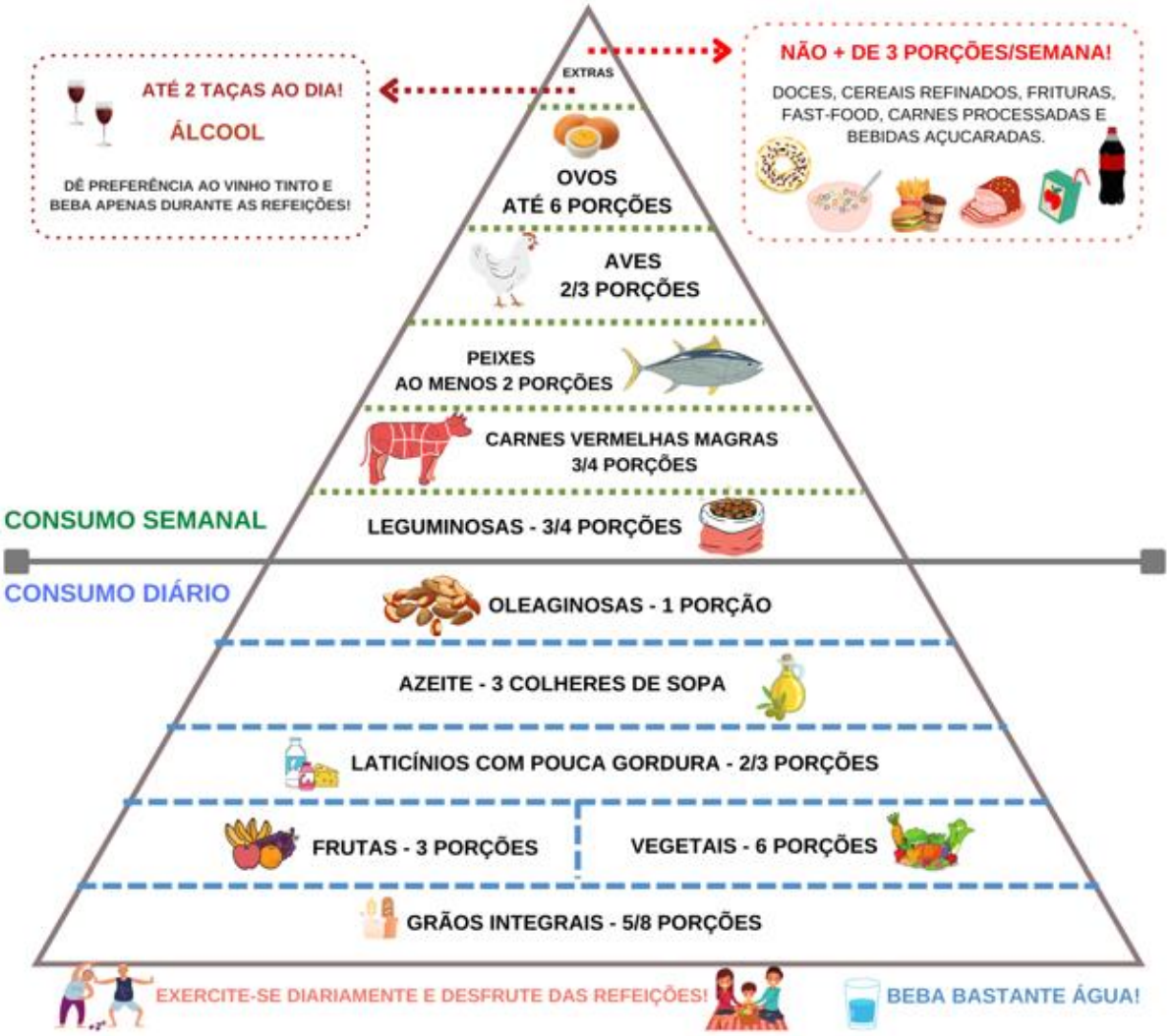
A Dieta do Mediterrâneo Modificada (ModiMedDiet) foi projetada utilizando combinações entre diretrizes alimentares existentes e evidências científicas do campo emergente da epidemiologia Psiquiátrica Nutricional. Foram inscritos no estudo SMILES 67 residências comunitárias na Austrália, com 18 anos ou mais, com dietas atuais de baixa qualidade e com Transtorno de Depressão Maior. O estudo apresentou uma taxa de retenção de 93,9 ao grupo de intervenção dietética e 73,5% ao grupo de controle de apoio social (OPIE *et al.*, 2018).

A intervenção dietética da ModiMedDiet consistiu em sete sessões individuais de aconselhamento nutricional ministradas por um nutricionista qualificado. A condição de controle consistiu em um protocolo de apoio social pareado com o mesmo horário e duração da visita. O estudo apresentou resultados de melhorias significativas na qualidade da dieta ao comparar e observar os indivíduos randomizados para o grupo ModiMedDiet. Essas melhorias na dieta também foram associadas a mudanças nos sintomas depressivos (OPIE *et al.*, 2018).

O trabalho citado acima, detalha a primeira intervenção dietética individualizada prescritiva realizada por nutricionistas para adultos com TDM e teve como conclusão que a ModiMedDiet, através de uma nova e individualizada intervenção projetada especificamente para adultos com TDM, pode ser efetivamente implementada na prática clínica para gerenciar essa condição altamente prevalente e debilitante. Na

figura abaixo, encontra-se a distribuição da ModiMedDiet em formato de pirâmide, contendo recomendações das quantidades, de acordo com cada grupo alimentar, e organizado de forma semanal e diário em relação a orientação de periodicidade de consumo (OPIE *et al.*, 2018).

Figura 4. Pirâmide da Dieta Mediterrâneo Modificada (ModiMedDiet)



Fonte: Adaptado de (OPIE *et al.*, 2018).

6.2 Nutracêuticos

Em 1989, o termo “nutracêutico” foi cunhado pela Fundação para Inovação em Medicina, nos Estados Unidos, com a finalidade de fornecer um nome para essa nova área de pesquisa médica, farmacêutica e nutricional. Um nutracêutico foi definido

como qualquer substância, podendo ser um alimento ou parte dele, variando entre nutrientes isolados, suplementos dietéticos, produtos processados, produtos fitoterápicos, pré e probióticos, alimentos funcionais e/ou alimentos fortificados que forneçam benefícios à saúde, tratamento coadjuvante e prevenção de doenças ao indivíduo. Essas substâncias podem ser propriedades retiradas de fontes vegetais ou de fontes animais, tendo em sua composição compostos com propriedades terapêuticas e/ou naturais, podem ser administradas através de formas de cápsulas, comprimidos, soluções, xaropes etc. (BISSON, 2020).

6.2.1 Psicobióticos

O termo probiótico é originado do grego, que significa em prol da vida. Os probióticos são definidos como organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, determinam benefícios à saúde do hospedeiro. (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013)

Esses benefícios ocorrem mediante mecanismos celulares e moleculares e tais benefícios são antagonistas à adesão de germes patogênicos, reduzindo a inflamação, melhorando a barreira intestinal e estimulando a imunidade inata. No entanto, sua interpretação na clínica ainda não é exata (FAINTUCH, 2017).

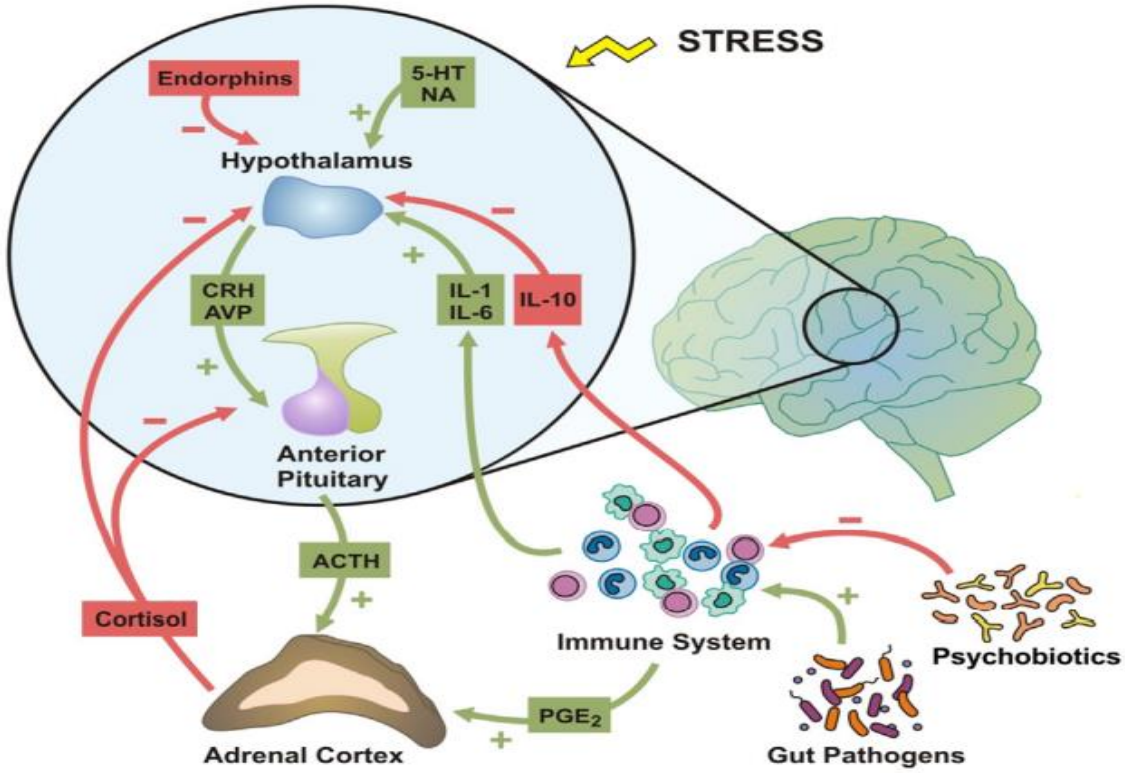
Com base no conceito literário aos probióticos, um psicobiótico ou probiótico para saúde mental ou psicoprobiótico ou psicobiotrópico, é definido como um organismo vivo que, quando ingerido em quantidades adequadas, produz benefício à saúde de pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas, pois seus efeitos podem modular o intestino e, consequentemente, o comportamento e funcionamento cerebral, dado através da comunicação EIC (KACHANI; CORDÁS, 2021).

Os efeitos podem ser mediados através redução da atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, e/ou, através do Nervo Vago - Medula Espinhal e sistemas Neuroendócrinos, e/ou, através das liberações de substâncias neuroativas, como Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e Serotonina, previamente elucidado na figura 2 deste trabalho que atuam no eixo cérebro-intestino. Até o momento, os psicobióticos foram mais amplamente estudados em ambientes psiquiátricos com ligação aos pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII), onde foram relatados benefícios positivos à saúde do hospedeiro. Entretando, são aguardados mais

resultados de estudos controlados por placebo em larga escala (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

As cepas potenciais para a promoção de efeitos psicobióticos sugeridas especialmente aos pacientes com TDM como sugestão para aliviar os sintomas depressivos são: Lactobacillus e Bifidobacterium (CHAO *et al.*, 2020).

Figura 5. Atuação dos Psicobióticos na Microbiota e Eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal



Fonte: (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013) – Abreviações e tradução: *Stress* – Estresse, *Endorphins* – Endorfina, Serotonina (5-HT), Noradrenalina (NA), *Hypothalamus* – Hipotálamo, Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), Vasopressina (AVP), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina 10 (IL-10), *Anterior Pituitary* - Pituitária anterior, Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), *Cortisol* – Cortisol, *Adrenal Cortex* - Córtex adrenal, Prostaglandina E2 (PGE2), *Immune System* – Sistema Imunológico, *Gut Pathogens* - Patógenos intestinais e Psychobiotics - Psicobióticos.

Conforme figura 5, a atuação dos psicobióticos na microbiota e eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal ocorre da seguinte forma: o estresse psicossocial ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, provocando a liberação do hormônio liberador de corticotrofina e vasopressina, resultando na alteração da função da barreira intestinal. Moléculas como a Lipopolissacarídeos (LPS) passam para a

corrente sanguínea, desenvolvendo fenótipo pró-inflamatório, caracterizado por níveis elevados de IL-1 e IL-6. A prostaglandina E2, produzida como resultado da ativação imune, pode estimular diretamente o córtex adrenal. Os psicobióticos elevam a citocina anti-inflamatória IL-10, que diminuem as citocinas pró-inflamatórias e suprimem a atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Os psicobióticos também atuam como um veículo de entrega para moléculas neuroativas, como o GABA e como resultado, melhoram a função da barreira intestinal (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

6.2.2 Ácidos graxos ômega-3

O Ômega 3, é um ácido graxo poli-insaturado e aufere essa designação pois têm duas ou mais insaturações, sendo considerado um Ácido Graxo de Cadeia Longa, já que em sua composição há para cima de 20 átomos de carbono. Em seus basilares componentes tem-se o Ácido Graxo Eicosapentaenoico (EPA) e o Ácido Graxo Docosahexaenoico (DHA). O Ômega 3 origina uma estabilização na inflamação que também é determinada por outros ácidos graxos (AG), porquanto em seus compostos apresentam benefício anti-inflamatório, modulação neuroendócrina e construções neuroprotetores que subsidiam na terapêutica da depressão (COZZOLINO, 2020).

Desse modo colocando em correlação os AG com o transtorno de depressão maior (TDM), tem-se aspectos positivos no nosso Sistema Nervoso Central (SNC) como a Neurogênese que é a constituição de novéis neurônios e a Neuroplasticidade que é a disposição do sistema nervoso e dos neurônios em se adequar (CARVALHO; LAFER; SCHUCH, 2021).

Em geral, os ácidos graxos Ômega 3 podem ser encontrados em alimentos de origem animal e vegetal. Classicamente, o Ácido alfa-linolênico (ALA) é encontrado em sementes como: chia, linhaça, nozes; e nos óleos vegetais, como: soja, canola e cânhamo. O Ácido eicosapentaenoico (EPA) e o Ácido docosaexaenoico (DHA) são encontrados nos peixes e nas algas (BAKER *et al.*, 2016).

Um efeito positivo correlacionado aos Ácidos Graxos poli-insaturados do Tipo Ômega 3 na patologia ao TDM, baseia-se em relação sua presença no Sistema Nervoso Central e seu envolvimento na Neurogênese e Neuroplasticidade. Esse nutracêutico possui efeito anti-inflamatório capaz de neutralizar uma possível ativação

persistente da inflamação na depressão. Recentes estudos clínicos demonstraram concentrações prejudicadas de ômega 3 no plasma e nas membranas dos glóbulos vermelhos de pacientes com depressão, sugerindo que, em alguns casos, uma possível deficiência de ômega 3 estaria envolvida na fisiopatologia de base do TDM (GROSSO *et al*., 2016).

Com relação à formulação e dosagem dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, tanto o EPA quanto uma combinação de EPA/DHA com uma razão superior EPA/DHA > 2:1 são sugeridos para efeito antidepressivo, e as dosagens recomendadas devem ser 1-2 g de EPA, em um período de 2 a 4 semanas. (GUU *et al.*, 2019)

Quadro 1. Resumos das principais evidências para suplementos nutricionais – Ômega 3 Meta-análises acima de 400 participantes.

TRATAMENTO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES	USO INDICADO	CONSIDERAÇÕES
Depressão Ômega-3	Efeitos positivos pequenos a moderados de fórmula com alto teor de EPA na depressão clínica em geral, bem como um adjuvante dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) no Transtorno de Depressão Maior	>50% de fórmulas EPA fornecendo 2.200 mg de EPA/dia	• Efeitos pequenos, mas significativos, observados em meta-análises de alta qualidade, mesmo após o ajuste para viés de publicação. • Heterogeneidade significativa nas análises gerais • Nenhum Benefícios para TDM em comorbidade com outras condições • Nenhum benéfico das fórmulas com predominância de DHA

Fonte: Adaptado de (FIRTH *et al.*, 2019).

6.2.3 N-acetilcisteína (NAC)

A N-acetilcisteína (NAC), forma pró-fármaco da L-cisteína, dá origem à glutationa, que por definição literária é o antioxidante intracelular endógeno mais abundante, e que desempenha um papel fundamental na defesa antioxidante do organismo. Na fase idosa da vida, há um declínio natural de sua formação endógena, por essa razão, pesquisadores avaliaram que após 2 semanas de suplementação de

cisteína e glicina, os idosos tiveram aumento significativo nas concentrações de glicina, cisteína e glutationa dos glóbulos vermelhos, além de apresentar declínio tanto do estresse oxidativo, como dos marcadores plasmáticos quanto ao dano oxidativo (BISSON, 2020).

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise, contendo 5 estudos com 574 participantes. Esse estudo visou apenas a avaliação de sintomas depressivos, não incluído pacientes com Transtorno Bipolar. Em síntese, de acordo com esse estudo, a administração de N-acetilcisteína melhora os sintomas depressivos, melhora a funcionalidade e mostra boa tolerabilidade. Além disso, a funcionalidade global foi melhor em N-acetilcisteína do que em condições de placebo. Não houve alterações na qualidade de vida. Com relação aos eventos adversos, apenas eventos adversos menores foram associados à N-acetilcisteína (FERNANDES *et al.,* 2016).

Em contraponto ao exposto acima, de acordo com o resumo das revisões incluídas para N-acetilcisteína aplicadas para os transtornos do humor, ainda os resultados são controversos com revisões mistas, embora existam evidências promissoras a serem exploradas. Estudos maiores e mais bem desenhados são necessários para investigar melhor a eficácia clínica da N-acetilcisteína para TDM. (OOI; GREEN; PAK, 2018)

Com relação à formulação e dosagem, a N-acetilcisteína oral é considerada segura e bem tolerada sem efeitos adversos consideráveis. As evidências atuais apoiam-se em seu uso como terapia adjuvante clinicamente para condições psiquiátricas, administradas concomitantemente com medicamentos existentes, com dosagem recomendada entre 2.000 e 2.400 mg/dia (OOI; GREEN; PAK, 2018).

Abaixo apresenta-se o quadro 2 resumo das revisões aplicadas aos transtornos de humor, incluindo os TDM, sintetizando achados recentes e controversos sobre a NAC.

Quadro 2. Resumo das revisões incluídas: N-acetilcisteína para Transtornos do humor.

AUTORES (ANO)	MODELO	INCLUSÃO	Nº DE ESTUDOS (TAMANHO DO ESTUDO)	CONCLUSÃO
Fernandes et al. (2016)	Revisão Sistemática + Meta-análise	Estudo Clínico Randomizado duplo-cegos de NAC versus placebo em adultos com presença de sintomas depressivos.	Total =5 (n=574): Transtorno Bipolar 2 (n=224); **Transtorno de Depressão Maior 2 (n=350)**	O tratamento com NAC melhorou os sintomas depressivos avaliados por MADRS e HDRS em comparação com placebo (SMD = 0,37; 95% CI = 0,19 a 0,55; P < 0,001).
Deepmala et al. (2015)	Revisão Sistemática	Ensaios clínicos de distúrbios psiquiátricos e neurológicos que relataram um efeito clínico direto do NAC como resultado.	Total = 10 (n = 793): Transtorno Bipolar 8 (n=539); **Transtorno de Depressão Maior 2 (n=254)**	O NAC pode diminuir os sintomas do transtorno bipolar, mas pode não afetar a frequência do ciclo entre os estados de humor. Os resultados do tratamento NAC para MDD ainda são misturados com mais evidências necessárias.
Minarini et al. (2017)	Revisão Sistemática	Ensaios clínicos que avaliaram o uso de NAC como variável independente e desfechos clínicos relacionados a um transtorno psiquiátrico.	Total = 12 (n=868): Transtorno Bipolar 10 (n=614); **Transtorno de Depressão Maior 2 (n=254)**	Os resultados permanecem inconclusivos com a potencial aplicação clínica de NAC para sintomas depressivos no transtorno bipolar.
Zheng et al. (2018)	Revisão Sistemática + Meta-análise	Todos os RCTs randomizados publicados de NAC para transtornos mentais graves com dados meta-analisáveis.	Total = 3 (n=394): Transtorno Bipolar 2 (n=125); **Transtorno de Depressão Maior 1 (n=269)**	A NAC não teve efeito significativo nos sintomas depressivos e maníacos avaliados pelo YMRS no transtorno bipolar e apenas um pequeno efeito nos sintomas depressivos maiores.

Fonte: Adaptado de (OOI; GREEN; PAK, 2018).

7 CONCLUSÃO

Ao analisar o conceito de Psiquiatria Nutricional, esta tem se mostrado promissora como uma alternativa viável e de baixo custo quando o assunto é sobre saúde mental como uma estratégia coadjuvante à terapia farmacológica através da melhoria dos hábitos alimentares e redução do consumo de alimentos ultraprocessados. Essa estratégia possibilita a redução dos mecanismos negativos das etiologias de base dos transtornos mentais, porém, essas estratégias ainda são recentes, o que impossibilita a generalização destes achados.

Ao interpretar as vias biológicas e metabólicas sobre o Eixo Intestino-Cérebro citadas neste estudo, foi possível elucidar a conexão bidirecional entre o eixo intestino-cérebro, e assim, a Psiquiatria Nutricional ganha inúmeras razões para ter credibilidade no campo da ciência da nutrição, ao que tange as condições que favoreçam a prevenção e a correção da disbiose, incluindo melhora das respostas imunológicas e, não menos importante, a melhora da permeabilidade intestinal.

O padrão alimentar de um indivíduo, desde sua concepção até a fase adulta, apresenta alta relevância no desenvolvimento e prognóstico de doenças mentais, sendo que as deficiências de micronutrientes específicos estão relacionadas diretamente a comportamentos disfuncionais e declínio de saúde mental. Com base nesse raciocínio, cada vez mais, os estudos se apoiam na eficácia da suplementação.

Seguindo nessa mesma base de pensamento, existe uma expressiva relação entre doenças psiquiátricas e inflamação sistêmica, e uma alimentação com características menos inflamatórias foi associada a menor prevalência de depressão. A intervenção nutricional, o uso de nutracêuticos em doses adequadas e por períodos preestabelecidos, assim como o uso de probióticos, podem resultar em alterações na microbiota intestinal, interferindo na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro.

Ao que tange aos avanços dos estudos da Psiquiatria Nutricional aplicada aos Transtornos de Depressão Maior (TDM), foi possível, através desse estudo de revisão narrativa, apresentar achados quanto a recomendação de dietas e suplementação de nutracêuticos, no entanto, por ser uma nova área em ascensão na Nutrição, se faz necessário mais estudos futuros.

REFERÊNCIAS

ADAN, Roger et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. **European Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 12, p. 1321–1332, dez. 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X19317237. Acesso em: 05 out. 2022.

APA. **DSM-5**. São Paulo: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582711835. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582711835/. Acesso em: 27 nov. 2022.

BAKER, Ella J. et al. Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. **Progress in Lipid Research**, v. 64, p. 30-56, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.07.002. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163782716300303. Acesso em: 01 nov. 2022.

BERK, Michael et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 200, dez. 2013. DOI: https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846682/ Acesso em: 05 out. 2022.

BISSON, Marcelo P. **Nutracêutica clínica, estética, esportiva e prescrição de fitoterápicos.** São Paulo: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555760170. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760170/. Acesso em: 27 nov. 2022.

BRANDT, Jason. Diet in Brain Health and Neurological Disorders: Risk Factors and Treatments. **Brain Sciences**, v. 9, n. 9, p. 234, 13 set. 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci9090234. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770085/. Acesso em: 05 out. 2022.

CARNEGIE, Rebecca et al. Mendelian Randomisation for Nutritional Psychiatry. **The Lancet Psychiatry**. 2020;7(2):208-16. DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30293-7. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30293-7/fulltext. Acesso em: 31 out. 2022.

CARVALHO, Ana Paula L.; LAFER, Beny; SCHUCH, Felipe B. **Psiquiatria do estilo de vida.** São Paulo: Editora Manole, 2021. E-book. ISBN 9786555763171. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555763171/. Acesso em: 06 out. 2022.

CHAO, Limin et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety

Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Neurology**. 2020 May 22;11:421. DOI: 10.3389/fneur.2020.00421. PMID: 32528399; PMCID: PMC7257376. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7257376/. Acesso em: 05 out. 2022.

COZZOLINO, Silvia Maria F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 6a ed. São Paulo: Editora Manole, 2020. 9786555761115. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555761115/. Accesso em: 02 Nov 2022.

DASH, Sarah R.; O'NEIL, Adrienne; JACKA, Felice. N. Diet and Common Mental Disorders: The Imperative to Translate Evidence into Action. **Frontiers in Public Health**, v. 4, 29 abr. 2016. DOI 10.3389/fpubh.2016.00081. Disponível em: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00081/abstract. Acesso em: 5 out. 2022.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine; CRYAN, John F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**. 2013 Nov 15;74(10):720-6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23759244. Disponível em: https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(13)00408-3/fulltext. Acesso em: 5 out. 2022.

FAINTUCH, Joel. **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**. São Paulo: Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520462362. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/. Acesso em: 30 out. 2022.

FERNANDES, Brisa S. et al. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. **The Jornal of Clinical Psychiatry.** 2016 Apr;77(4):e457-66. DOI: 10.4088/JCP.15r09984. PMID: 27137430. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/n-acetylcysteine-depressive-symptoms-functionality/. Acesso em: 02 nov. 2022.

FIRTH, Joseph et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. **World Psychiatry**. 2019 Oct;18(3):308-324. DOI: 10.1002/wps.20672. PMID: 31496103; PMCID: PMC6732706. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732706/. Acesso em: 02 nov. 2022.

GUIMARÃES-FERNANDES, Flávio et al. **Clínica psiquiátrica: guia prático.** 2a ed. São Paulo: Editora Manole, 2021. E-book. ISBN 9786555769876. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555769876/. Acesso em: 11 out. 2022.

GROSSO, Giuseppe. Nutritional Psychiatry: How Diet Affects Brain through Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1282, 14 abr. 2021. DOI:

https://doi.org/10.3390/nu13041282. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070365/. Acesso em: 05 out. 2022.

GROSSO, Giuseppe et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Affective Disorders.** 2016 Nov; 205:269-281. DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.011. PMID: 27544316. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716307546?via%3Dihub. Acesso em: 02 nov. 2022.

GUU, Ta-Wei et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. **Psychother Psychosom**. 2019;88(5):263-273. DOI: 10.1159/000502652. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31480057. Disponível em: https://www.karger.com/Article/FullText/502652. Acesso em: 14 nov. 2022.

ISNPR. **Committee.** Disponível em: http://www.isnpr.org/committee/. Acesso em: 14 setembro 2022. Acesso em: 05 out. 2022.

JACKA, Felice. N. Nutritional Psychiatry: Where to Next? **EBioMedicine**, v. 17, p. 24–29, mar. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.02.020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360575/. Acesso em: 05 out. 2022.

JACKA, Felice N. et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). **BMC Medice**. 2017 Jan 30;15(1):23. DOI: 10.1186/s12916-017-0791-y. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282719/. Acesso em: 02 nov. 2022.

JIANG, Haiyin et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, p. 186–194, ago. 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159115001105?via%3Dihub. Acesso em: 05 out. 2022.

KACHANI, Adriana T.; CORDÁS, Táki A. **Nutrição em psiquiatria**. São Paulo: Editora Manole, 2021. E-book. ISBN 9786555762754. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555762754/. Acesso em: 30 out. 2022.

KOOPMAN, Margreet; EL AIDY, Sahar. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation trialogue in depression. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 369–377, set. 2017. DOI: https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000350. Disponível em: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2017/09000/Depressed_gut__The_microbiota_diet_inflammation.9.aspx. Acesso em: 05 out. 2022.

LACH, Gilliard et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 36–59, jan. 2018. DOI:

https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794698/. Acesso em: 05 out. 2022.

LOPRESTI, Adrian. L.; HOOD, Sean. D.; DRUMMOND, Peter. D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. **Journal of Affective Disorders**, v. 148, n. 1, p. 12–27, maio 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032713000694?via%3Dihub. Acesso em: 05 out. 2022.

MARGOLIS, Kara. G.; CRYAN, Jonh. F.; MAYER, Emeran. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1486–1501, abr. 2021. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634751/. Acesso em: 05 out. 2022.

MARTÍNEZ, Mónica Cengotitabengoa; GONZÁLEZ, Ana Pinto. Nutritional supplements in depressive disorders. **Actas Espanolas de Psiquiatria**. 2017 Sep;45 (Supplement):8-15. Epub 2017. Disponível em: https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio//suplements/19/ENG/19-ENG-947497.pdf Acesso em: 31 out. 2022.

MARTINEZ-GONZALEZ, Miguel A., MARTIN-CALVO, Nerea. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.** 2016 Nov;19(6):401-407. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000316. PMID: 27552476; PMCID: PMC5902736. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902736/. Acesso em: 02 nov. 2022.

MARX, Wolfgang et al. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence**. Proceedings of the Nutrition Society.** v. 76, n. 4, p. 427–436, nov. 2017. DOI: https://doi.org/10.1017/S0029665117002026. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942748/. Acesso em: 05 out. 2022.

MIGUEL, Euripedes C. **Clínica psiquiátrica: a terapêutica psiquiátrica**, volume 3 - 2a ed. São Paulo: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555764123. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555764123/. Acesso em: 05 out. 2022.

MOLENDIJK, Marc et al. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Journal of Affective Disorders.** 2018 Jan 15;226:346-354. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.022. Epub 2017 Sep 23. PMID: 29031185. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717307048?via%3Dihub. Acesso em: 02 nov. 2022.

OMS. **COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide.** Disponível em: https://www.who.int/news/item/02-03-2022-

covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide. Acesso em: 14 set. 2022.

OMS. **World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics. Acesso em: 14 set. 2022.

OMS. **World mental health report: transforming mental health for all. Executive Summary.** Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240050860. Acesso em: 14 set. 2022.

OOI, Soo Liang; GREEN Ruth; PAK, Sok Cheon. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. **BioMed Research International.** 2018 Oct 22;2018:2469486. DOI: 10.1155/2018/2469486. PMID: 30426004; PMCID: PMC6217900. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217900/. Acesso em: 14 nov. 2022

OPAS. **OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção.** Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2022-oms-destaca-necessidade-urgente-transformar-saude-mental-e-atencao. Acesso em: 14 set. 2022.

OPIE, Rachelle S. et al. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. **Nutritional Neuroscience**. 2018 Sep;21(7):487-501. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1312841. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28424045. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1312841. Aceso em: 14 nov. 2022.

SLYEPCHENKO, Anastasiya et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. **Psychother Psychosom**, p. 16, 2016. DOI: 10.1159/000448957. Disponível em: https://www.karger.com/Article/FullText/448957. Acesso em: 04 out. 2022.

TEASDALE, Scott B. et al. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. **The British Journal of Psychiatry**. 2017 Feb;210(2):110-118. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.177139. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27810893. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810893/. Acesso em: 02 nov. 2022.