



UNIFACS

UNIVERSIDADE SALVADOR

LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES*

ãnima
EDUCAÇÃO

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

AMANDA KAREN IDES DOS SANTOS
AMARINE SILVA SACRAMENTO
BEATRIZ NERY DO NASCIMENTO
CAMILA DE SOUZA VIEIRA
FABÍOLA BARROSO TEIXEIRA DE JESUS
GIOVANNA MERCURI ANJOS

O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NO FUNCIONAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

SALVADOR- 2022

BA

AMANDA KAREN IDES DOS SANTOS
AMARINE SILVA SACRAMENTO
BEATRIZ NERY DO NASCIMENTO
CAMILA DE SOUZA VIEIRA
FABÍOLA BARROSO TEIXEIRA DE JESUS
GIOVANNA MERCURI ANJOS

**O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NO FUNCIONAMENTO DA
MICROBIOTA INTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso ao
Bacharelado em Nutrição da Unifacs como
requisito parcial para a obtenção do título de
nutricionista.

Docente: Cristiane Metzker

**SALVADOR- 2022
BA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

AMANDA KAREN IDES DOS SANTOS, AMARINE SILVA SACRAMENTO, BEATRIZ NERY DO NASCIMENTO, CAMILA DE SOUZA VIEIRA, FABÍOLA BARROSO TEIXEIRA DE JESUS, GIOVANNA MERCURI ANJOS

NUTRIÇÃO E TRANSTORNO ALIMENTAR

O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NO FUNCIONAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Universidade Salvador, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Aprovado em de novembro de 2022.

Cristiane Metzker – Orientadora _____

Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde pela UFBA. Nutricionista graduada pela UFRN. Docente dos cursos de Nutrição (Unifacs) e Gastronomia (Ucsal).

Rosemilha Cunha– Avaliadora Externa _____

Nutricionista graduada pela Estácio de Sá. Pós-graduada em Nutrição Materno Infantil (IPGS).

Liz Peixoto Freitas – Avaliador Interno _____

Mestre em Ciência de Alimentos – UFBA. Docente da Universidade Salvador – UNIFACS

O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NO FUNCIONAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

RESUMO: A anorexia nervosa é um transtorno alimentar caracterizado por desnutrição grave, medo intenso de ganhar peso corporal e possui uma autoimagem distorcida. A anorexia é convencionalmente considerada como uma doença multifatorial que depende de fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. Entre os diferentes fatores biológicos envolvidos nesse transtorno alimentar, microbiota intestinal ganhou recentemente muita atenção. De fato, a identificação de uma disbiose da microbiota intestinal em indivíduos com anorexia abriu novas e promissoras linhas de pesquisa. Essas pesquisas se concentram em particular no papel dos microrganismos intestinais nos distúrbios gastrointestinais funcionais associadas à Anorexia, nos transtornos relacionados à ansiedade e à depressão, bem como na regulação do comportamento alimentar. Esta revisão tem como objetivo integrar dados clínicos e psicológicos, a fim de elucidar a relação existente entre cérebro-intestino através do estudo do impacto que o distúrbio da Anorexia nervosa causa na composição da microbiota intestinal e estado nutricional do paciente. Os resultados mostraram que os estudos revelaram que a recente publicação de dados preliminares sobre a eficácia clínica da transferência da microbiota fecal em pacientes anoréxicos confirmou o potencial terapêutico da microbiota intestinal direcionada para esta doença. Juntos, esses experimentos abrirão caminhos para o desenvolvimento de tratamentos inovadores, incluindo fármaco-nutrição, modulação da microbiota ou o uso de medicamentos derivados da microbiota, como complemento às estratégias de realimentação e psicológicas, para combater essa doença frequente e altamente mórbida.

Palavras-Chaves: Alterações intestinais. Anorexia. Transtorno de ansiedade. Microbiota Intestinal

ABSTRACT: Anorexia nervosa is an eating disorder characterized by severe malnutrition, intense fear of gaining weight, and a disturbed body image. Anorexia is conventionally considered as a multifactorial disease that depends on biological, psychological and sociocultural factors. Among the different biological factors involved in this eating disorder, gut microbiota has recently gained a lot of attention. Indeed, the identification of a dysbiosis of the gut microbiota in individuals with anorexia has opened up promising new lines of research. These researches focus in particular on the role of intestinal microorganisms in the functional gastrointestinal disorders associated with Anorexia, in anxiety and depression-related disorders, as well as in the regulation of eating behavior. This review aims to integrate clinical and psychological data in order to elucidate the existing brain-gut relationship through the study of the impact that the Anorexia nervosa disorder causes on the composition of the intestinal microbiota and the patient's nutritional status. The results revealed that the studies revealed that the recent publication of preliminary data on the clinical efficacy of fecal microbiota transfer in anorectic patients confirmed the therapeutic potential of the gut microbiota targeting this disease. Together, these experiments will pave the way for the development of innovative treatments, including pharmaconutrition, microbiota modulation, or the use of microbiota-derived drugs, as a complement to refeeding and psychological strategies, to combat this frequent and highly morbid disease.

Keywords: Intestinal changes. Anorexia. Anxiety disorder. Intestinal Microbiota

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 METODOLOGIA	07
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	09
3.1 O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NA CONTEMPORANEIDADE.....	09
3.2 MICROBIOTA INTESTINAL DO PACIENTE ANORÉXICO.....	11
3.3 TERAPIAS E PROTOCOLOS PARA ANOREXIA NERVOSA	16
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A Anorexia Nervosa (AN) é um distúrbio alimentar datado na idade média, a princípio com fins religiosos, em que os devotos deixavam de se alimentar como um ato de penitência. O caso mais conhecido, foi o de Santa Caterina de Siena, no ano de 1347. Na infância começou a recusa alimentar e na adolescência se restringia a pães e ervas, devido a gatilhos emocionais, levando-a inanição¹.

Contudo, com a sociedade marcada por imposições de códigos de conduta, principalmente com a chegada do mundo moderno, a anorexia nervosa passou a ser classificada como um distúrbio alimentar como resultado da pressão excessiva de exigências estéticas, sobretudo nos jovens². Os sinais mais perceptíveis do aparecimento desse distúrbio são: Os cuidados excessivos com o corpo que se dá através de uma contínua redução do peso, perda de massa muscular e alimentação reduzida.

Pacientes com anorexia nervosa frequentemente possuem complicações psiquiátricas (ansiedade, depressão, transtornos de personalidade) e alterações fisiológicas envolvendo em especial o trato gastrointestinal que dificulta ainda mais o tratamento desses transtorno².

Microbiota Intestinal, por sua vez, pode ser definida como o conjunto de microrganismos presentes no intestino humano que desempenham diferentes funções metabólicas desde a absorção de nutrientes (vitamina do complexo b, minerais, ácido graxo), atuam na modulação do sistema imune até a produção de neurotransmissores (serotonina). Esta se desenvolve logo após o nascimento e vai influenciar no comportamento do organismo, podendo ser afetada por inúmeros fatores ambientais como a dieta, estilo de vida, uso de medicamentos e idade⁴.

O tratamento da Anorexia Nervosa baseia-se atualmente em abordagens psicológicas e abordagens de realimentação. Infelizmente, a realimentação é desconfortável e angustiante para os pacientes, e muitas vezes não consegue restaurar uma composição saudável de gordura corporal¹. No entanto, a restauração do peso é de importância crítica para o processo de cicatrização. De fato, IMC mais alto se correlaciona com melhor resultado após o tratamento e previne depressão e sequelas somáticas graves, incluindo osteoporose e infertilidade⁵.

Importante destacar que AN é convencionalmente considerada como uma doença multifatorial que depende de fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. Infelizmente, a etiologia e a fisiopatologia desta doença permanecem incompletamente compreendidas e ainda faltam tratamentos direcionados aos fatores causais da anorexia. Como consequência, a eficácia

do tratamento atual permanece limitada, uma vez que 40% dos pacientes anoréxicos após 10 anos de cuidados médicos, ainda apresentam sintomas prolongados e incapacidades. Isso destaca a importância de desenvolver novas terapias alternativas contra a AN⁴. Com isso, o indivíduo que possui anorexia nervosa, conseqüentemente possuirá alterações na composição da sua microbiota, visto que, a restrição excessiva de energia causada pela privação de alimentos, provocará uma diminuição do crescimento de bactérias benéficas desencadeando uma disbiose intestinal³.

Além disso, a doença levará a uma inflamação sistêmica interferindo na função imunológica e estando associada a diversas doenças, como diabetes I, obesidade, doenças cardiovasculares entre outras podendo ser necessário o uso de probióticos⁵.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo integrar dados clínicos e psicológicos, a fim de elucidar a relação existente entre cérebro-intestino através do estudo do impacto que o distúrbio da Anorexia nervosa causa na composição da microbiota intestinal e estado nutricional do paciente.

2. METODOLOGIA

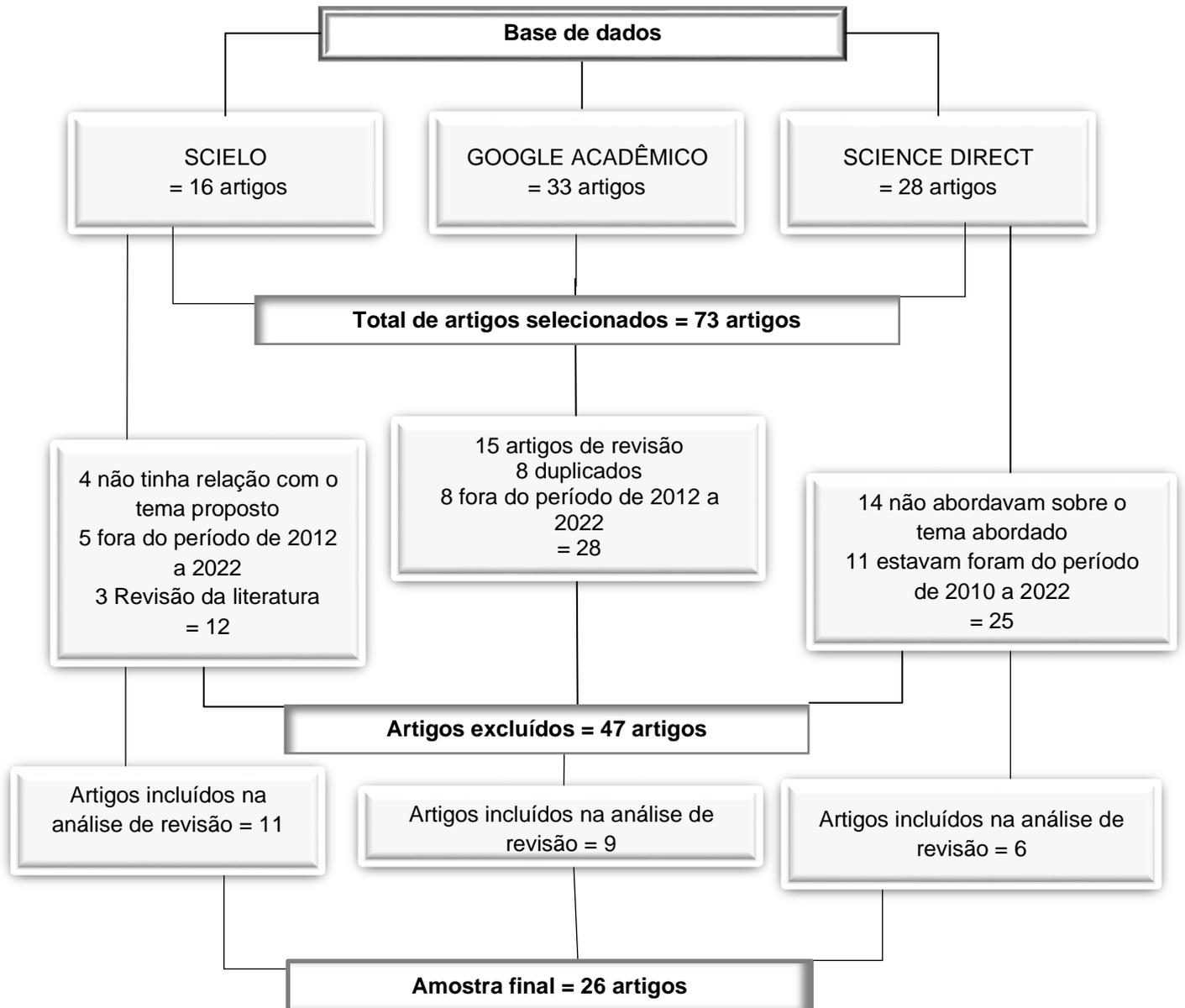
Este trabalho tem como finalidade a execução de um estudo a compreender os impactos da anorexia no funcionamento da microbiota intestinal. O início do estudo foi concretizado com a composição teórica, sobre o tema específico. Iniciou-se por pesquisas bibliográficas, para tal, empregou-se o método Vancouver, conforme será demonstrado ao longo da pesquisa realizada.

De acordo com Rother⁶, a revisão narrativa equivale à transmissão e atualização da temática abordada através de análises da literatura de livros e artigos científicos publicados. Com o objetivo principal de realizar um desenvolvimento do assunto, mais rápido e eficiente, elaborando artigos que discorram sobre o tema.

A divisão da revisão narrativa, foi realizada, de acordo com o acesso de plataformas de busca no Google acadêmico, Brasil Scientific Eletronic Libary Online (ScieELO), Science Direct. Com o objetivo de implementar a coleta de artigos acadêmicos, brasileiros e internacionais, publicados entre 2012 a 2022. Concluindo as pesquisas científicas, entre os meses de agosto até outubro de 2022, por meio do uso das seguintes palavras-chaves, conectadas pelos indicadores booleanos AND: “anorexia nervosa” AND “microbiota intestinal” AND “transtorno alimentar”.

Para melhor estudo e discussões do assunto em estudo. Conforme mencionado, optou-se por elaborar um fluxograma para melhor ilustração.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos, excluídos e selecionados, segundo as bases de dados, Salvador, BA, 2022.



Fonte: Elaboração dos autores da pesquisa (2022).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 O IMPACTO DA ANOREXIA NERVOSA NA CONTEMPORANEIDADE

Desde o princípio os seres humanos tentam se comunicar, a arte rupestre pode ser considerada a primeira forma de comunicação do ser humano⁷. A partir da década de 80, onde o padrão estético foi mais empregado de forma visual, através de revistas impressas, as pessoas tinham o “corpo ideal” como o objetivo a ser exaltado. Posteriormente com o processo de globalização e as mudanças nos padrões estéticos, em que, a imagem corporal magra e longilínea vem se preconizando, alguns indivíduos para se sentirem pertencentes ao meio social e perceberem uma autoimagem positiva, fazem mudanças muitas vezes drásticas nos seus comportamentos alimentares⁸.

Na contemporaneidade, as mídias digitais, por sua vez, são os principais recursos de comunicação e disseminação de informações existentes na atualidade, por isso são os principais responsáveis pela internalização de padrões de magreza como sinônimo de beleza, prestígio e sucesso, contribuindo assim para a perpetuação dos transtornos alimentares em especial nos jovens, já que segundo a pesquisa, TIC *Kids* Online, uma em cada quatro meninas de 11 a 17 anos informa já ter tido contato na internet com formas para ficar magras⁹.

Nessa perspectiva, pode-se dizer que a comunicação virtual proporcionada pela internet, abriu um espaço para a influência de tendências sociais e culturais que promovem a busca do corpo ideal, podendo influenciar a introdução de uma alimentação inadequada e/ou insuficiente, pois os hábitos e práticas alimentares são construídos com base em determinações socioculturais¹⁰.

Além disso, conteúdos compartilhados em mídias sociais induzem diretamente uma autoimagem distorcida por parte das adolescentes, uma vez que, estas tendem a internalizar um ideal de corpo magro¹⁰. Acredita-se que o uso das redes sociais é mais intenso em adolescentes do sexo feminino do que no sexo masculino¹¹.

Levando em consideração as referências vigentes, questionam-se quais as sensações que estes despertam nas(os) adolescentes, visto que, estão cercados por referências projetadas e aparentemente impecáveis, e quais as possíveis reações psíquicas. Sendo assim, evidencia-se a importância de psicólogos para efetuarem trabalhos com jovens sobre seus aspectos emocionais, como um método de prevenção, para assim, minimizar a vulnerabilidade que se

encontram a esses contextos adversos, proporcionando condutas eficazes e diminuindo insatisfação corporal ¹².

Os distúrbios alimentares, de um modo geral, são um conjunto de síndromes onde a característica principal é a relação anormal do indivíduo com a sua alimentação. Dentre eles, o que mais afeta o público jovem é a anorexia nervosa, que pode ser caracterizada por uma recusa alimentar associada a alteração na percepção da forma e peso corporal e tem como resultado uma perda de peso significativa do paciente devido à preocupação exagerada com sua aparência física ¹³.

Essa perda de peso seria induzida por restrições alimentares baseadas na distorção da imagem corporal, associada a alguns fatores como: vômitos induzidos, purgação induzida, exercícios excessivos, laxantes, diuréticos, além de medicações que inibem o apetite⁸. E devido a essas condições, o organismo acaba sofrendo transtornos endócrinos, desencadeando algumas perturbações, tais como a desnutrição, alterações hormonais, redução da imunidade, quedas de cabelo, falha na memória e disbiose intestinal⁸.

A anorexia nervosa atinge em grande parte o público feminino, especialmente na faixa etária entre 14 e 17 anos, podendo surgir precocemente ou mais tardiamente. Esse distúrbio atinge sobretudo as mulheres que são frequentemente expostas a uma série de exigências estéticas desde cedo, sobretudo pelas mídias sociais (Reportagens, redes sociais e revistas de moda) que são a principal fonte de inspiração para os jovens⁷.

No que concerne ao perfil nutricional do paciente com anorexia, a saúde dos anoréxicos tende a ter complicações relacionadas a sua desnutrição. Podendo ocasionar o comprometimento cardiovascular, distúrbios na microbiota intestinal, infertilidade e desidratação. Além de o perfil nutricional ser totalmente devastado¹¹.

Para o diagnóstico, um dos métodos mais usados na nutrição são por meio do cálculo do IMC (Índice de Massa Corporal), com a classificação indicada é perceptível saber se o indivíduo se encontra no quadro de Anorexia; com o IMC menor do que 18,5 para adultos ou se está abaixo de 85% do esperado para idade e sexo¹².

Com o quadro avaliado e diagnóstico, é possível que o paciente desenvolva carências nutricionais que possa afetar o funcionamento de alguns sistemas. Como a microbiota intestinal, que desempenha um papel necessário na regulação do peso do homem, com o envolvimento da função metabólica, na acumulação e armazenamento de gordura⁹.

3.2 MICROBIOTA INTESTINAL DO PACIENTE ANORÉXICO

A microbiota intestinal é um ecossistema composto por bactérias, archaea, microeucariotos (incluindo fungos e protozoários) e vírus, vivendo em relações simbióticas dentro do hospedeiro humano. Bactérias superam *archaea e microeucariotos* no microbioma humano (HANACHI *et al.*, 2018). Estimativas recentes determinaram que o número de bactérias no intestino é da mesma ordem que o número de células humanas em todo o corpo ⁸.

Apesar da consistência desses filões, as centenas de espécies bacterianas presentes no intestino, variam muito entre os indivíduos. Em contraste com a variabilidade das espécies bacterianas, os perfis gênicos funcionais das bactérias são bastante semelhantes entre os indivíduos, sugerindo a existência de funções centrais compartilhadas¹⁰. As funções desempenhadas pelos microrganismos intestinais incluem a digestão e fermentação de nutrientes, em particular carboidratos e aminoácidos, e a produção de metabólitos essenciais, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e vitamina B e K. Além disso, a microbiota desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na estimulação do sistema imunológico, além de que, constitui uma barreira eficiente contra patógenos exógenos^{8,13}.

A abundância e a composição da microbiota intestinal são influenciadas por muitos fatores, incluindo a dieta. De fato, mudanças na dieta de longo e curto prazo podem induzir mudanças microbianas mensuráveis. Casos particulares, como desnutrição grave, foram relatados para desencadear o desequilíbrio da microbiota intestinal (também chamado de disbiose)¹⁴.

A dieta de pacientes anoréxicos é fortemente alterada, tanto quantitativa quanto qualitativamente (baixa ingestão de gorduras, calorias e rica em fibras). Uma interpretação óbvia seria que essa dieta alterada remodela a microbiota intestinal de pacientes anoréxicos, que pode exacerbar ou perpetuar a AN ao modular a perda de peso, o comportamento alimentar, o humor e a fisiologia intestinal. Outra hipótese interessante, seria que uma disbiose intestinal pode preceder o início da AN e desencadear o início de um ciclo vicioso, onde a dieta aberrante desses pacientes altera ainda mais a composição do ecossistema intestinal, o que pode exacerbar os sintomas clínicos desta doença ^{12,16}.

A Anorexia Nervosa (AN) é uma doença altamente mórbida caracterizada por uma desnutrição significativa (Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de $18,5 \text{ kg/m}^{-2}$), um medo

intenso de ganhar peso e uma imagem corporal perturbada (critérios diagnósticos DSM-V). Esta doença ocorre principalmente em meninas adolescentes ou mulheres jovens. A prevalência de AN foi estimada em 1,4% para mulheres e 0,2% para homens, e aumenta constantemente na maioria dos países ^{9,11}.

Anorexia Nervosa tem a maior taxa de mortalidade de qualquer doença psiquiátrica, com uma taxa de mortalidade padronizada > 5 (razão de mortes observadas em pacientes anoréxicos para mortes esperadas na população geral). Dois subtipos de AN podem ser distinguidos: tipo restritivo (onde os pacientes limitam sua ingestão de alimentos para diminuir o peso corporal) e tipo purgativo (onde os pacientes usam vômitos autoinduzidos ou tomam laxantes para neutralizar a ingestão de alimentos). Pacientes anoréxicos geralmente apresentam ansiedade e depressão ¹⁶.

Entre os diferentes fatores biológicos potencialmente envolvidos neste transtorno alimentar, a microbiota intestinal ganhou recentemente muita atenção. De fato, a microbiota intestinal, que corresponde à comunidade de microrganismos que vivem no intestino, esteve recentemente envolvida na regulação do peso, armazenamento de gordura e captação de energia da dieta, bem como no comportamento alimentar, ansiedade e depressão ^{11,17}.

Insta salientar que, o intestino é o órgão responsável pela digestão e absorção de nutrientes, além de sua função imunológica. Sua mucosa fica exposta diariamente a diversas bactérias e microrganismos invasores. Para que a função imune do intestino funcione corretamente são necessários três componentes essenciais: barreira intestinal, sistema imune e microbiota intestinal ¹⁷.

A microbiota intestinal é um complexo ecossistema compostos por células, nutrientes provenientes da dieta e microrganismos colonizadores vivendo em relações simbióticas, assegurando a homeostasia intestinal e permitindo o desenvolvimento saudável do hospedeiro humano ¹⁴. Assim a parede intestinal abriga tanto bactérias benéficas quanto patogênicas e para que o intestino tenha um bom funcionamento é preciso que haja um equilíbrio entre estas populações ¹⁵.

É descrito como disbiose intestinal o desequilíbrio causado por fatores internos e externos (o tipo do parto, alimentação, uso de medicamentos e probióticos, fatores genéticos, idade, estresse, entre outros) que refletem na alteração da microbiota diminuindo a presença de bactérias benéficas e aumentando os patógenos ¹⁴. Além de provocar sintomas como gases, diarreia e constipação, a disbiose está relacionada com síndromes metabólicas, distúrbios do sistema nervoso central e doenças cardiovasculares ¹¹.

Desta forma, o paciente que possui anorexia nervosa consequentemente terá alterações na sua saúde intestinal, visto que a privação de nutrientes causadas pela recusa alimentar com o uso de diuréticos e laxantes vai interferir diretamente na composição da sua microbiota, contribuindo para a piora de uma série de desordens metabólicas^{17, 20}.

Os resultados sugerindo que a microbiota intestinal de pacientes anoréxicos pode diferir de indivíduos saudáveis vieram da quantificação de espécies bacterianas e arqueais específicas, usando PCR quantitativo, em fezes de pacientes anoréxicos em comparação com indivíduos saudáveis. Esses estudos observaram um aumento do nível do metanogênica *Methanobrevibacter smithii* na microbiota intestinal de 9 pacientes com AN em comparação com 20 controles saudáveis de peso normal^{11,16}.

Curiosamente, *M. smithii*, assim como outros metanogênicos, melhora a fermentação microbiana e a transformação de nutrientes em calorias metabolizando o excesso de H₂ do intestino em metano. Este aumento de *M. smithii* poderia, assim, refletir uma resposta adaptativa para a otimização da extração de energia da dieta de muito baixa caloria absorvida por pacientes anoréxicos^{18,20}.

Esse aumento de *M. smithii* também pode estar relacionado à constipação, um distúrbio intestinal funcional frequente observado em pacientes anoréxicos. De fato, o aumento das bactérias produtoras de metano foi relatado em pacientes que sofrem de constipação e, mais particularmente, em pacientes com síndrome do intestino irritável (C-IBS) com predominância de constipação. Nesses pacientes, a carga de *M. smithii* está negativamente correlacionado com a frequência das fezes e agora há algumas evidências sugerindo que o metano diminui a motilidade gastrointestinal e, portanto, pode contribuir para a constipação^{13,19}.

Após esta primeira evidência de disbiose intestinal, ocorrendo em pacientes anoréxicos, um estudo confirmou o aumento dos níveis de *M. smithii* em amostras fecais de indivíduos com IMC<25kg/m⁻² em comparação com indivíduos com IMC>25 kg/m⁻². Outra análise, usando experimentos baseados em cultura, identificou 11 espécies bacterianas não descritas anteriormente em uma amostra de fezes de um único paciente com AN¹⁹. Se essas espécies são exclusivamente associadas com AN não foi abordado.

Esses três primeiros estudos foram rapidamente concluídos por várias análises em larga escala da composição da microbiota em pacientes com AN, que forneceram novas percepções sobre a disbiose associada à anorexia. Vale ressaltar que, a disbiose que ocorre em pacientes com AN não afeta apenas *Eubacteria* e *Archaea*, mas provavelmente todo o ecossistema intestinal desses indivíduos, que inclui vírus e eucariotos. Consistentemente, um estudo com

foco nos microeucariotos intestinais de um paciente que sofre de AN, identificou uma diminuição na diversidade de fungos e detectou quatro espécies anteriormente não relatadas no intestino humano. Novamente, esses resultados precisam ser generalizados para outros pacientes com AN e completados por uma análise em larga escala da diversidade de vírus e eucariotos nesses pacientes²⁴.

No entanto, as características exatas dessa disbiose ainda precisam ser desvendadas. Isso exigirá estudos amplos e controlados onde os pacientes anoréxicos serão fenotípicos com precisão, em particular quanto ao tempo de trânsito intestinal (consistência das fezes) ou à ocorrência de distúrbios gastrointestinais funcionais ou comorbidades, como ansiedade e depressão. Esta melhor caracterização da disbiose intestinal em pacientes anoréxicos, seria fundamental para entender o papel exato da microbiota intestinal nas diferentes características da AN²².

É importante notar que, a maioria dos estudos discutidos aqui se concentrou em bactérias recuperadas de amostras de fezes. Deve-se ter em mente que as amostras de fezes constituem apenas procuradores para caracterizar o microbiota intestinal que os ecossistemas reais presentes no cólon ou no intestino delgado podem divergir significativamente. Também é importante considerar a importância de estudos longitudinais no caso da anorexia. Em particular, os protocolos de realimentação durante a hospitalização desses pacientes podem afetar fortemente a composição da microbiota intestinal^{17,23}.

Por fim, além desses estudos da microbiota intestinal dos pacientes, a análise da disbiose intestinal pode ser realizada em modelos animais de AN. Curiosamente, várias mudanças nos níveis de espécies bacterianas foram observadas no modelo de rato de anorexia baseada em atividade (ABA). Isso sugere que os modelos animais podem constituir uma ferramenta confiável para estudar os mecanismos dependentes da microbiota envolvidos na AN^{20,22}.

A AN está frequentemente associada a distúrbios gastrointestinais funcionais, que exacerbam o sofrimento do paciente, diminuem sua qualidade de vida e complicam o tratamento da doença. Em particular, os pacientes anoréxicos sofrem frequentemente de esvaziamento gástrico retardado, constipação ou hipersensibilidade visceral. Esses distúrbios desafiam as estratégias de realimentação, resultando em baixa aceitação do tratamento e alta desistência, aumento da ansiedade ligada ao consumo de alimentos e, finalmente, levam a prejuízos nutricionais e digestivos prolongados¹⁸.

Uma ligação entre a microbiota intestinal e distúrbios gastrointestinais foi proposta em outros processos patológicos, como síndrome do intestino irritável ou constipação crônica. De

fato, foi demonstrado que o transplante da microbiota fecal de pacientes com constipação crônica em camundongos receptores, leva a uma redução do peristaltismo intestinal, uma diminuição na frequência de defecação e um aumento no tempo de trânsito gastrointestinal²³.

Da mesma forma, o transplante de microbiota fecal de pacientes que sofrem de IBS com diarreia (IBS-D) em camundongos receptores está correlacionado com um trânsito gastrointestinal mais rápido, disfunções da barreira intestinal, bem como comportamento de ansiedade. Finalmente, a hipersensibilidade à distensão colônica de pacientes com SII pode ser transferida para ratos através de sua microbiota fecal^{14,22}.

A ruptura da barreira intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal têm sido envolvidos na fisiopatologia dos distúrbios gastrointestinais funcionais. Curiosamente, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na regulação da permeabilidade da barreira intestinal, em particular através da regulação da expressão de proteínas de junções apertadas.

Como consequência, a disbiose pode levar à desregulação da expressão gênica seguida por um aumento da permeabilidade da barreira intestinal e uma inflamação de baixo grau. Aumento da permeabilidade intestinal e inflamação de baixo grau no cólon foram observados no modelo de roedores de Anorexia Baseada em Atividade. Em pacientes com AN, foi relatada uma diminuição da permeabilidade intestinal no intestino delgado, com base na recuperação urinária da *lactulose*. Se a permeabilidade intestinal é aumentada no cólon de pacientes anoréxicos permanece atualmente desconhecido^{14,25}.

De acordo com essas ligações estabelecidas entre microrganismos intestinais e disfunções gastrointestinais, podemos levantar a hipótese de que a disbiose intestinal observada em pacientes anoréxicos pode contribuir para o aparecimento ou manutenção de distúrbios gastrointestinais funcionais associados à AN²⁶. Como já discutido acima, o aumento observado de *M. smithii* no intestino de pacientes anoréxicos pode, por exemplo, contribuir para a constipação através da produção de metano por esta *Archaea*, o que diminui a motilidade intestinal^{20,22}.

O papel putativo da microbiota em distúrbios gastrointestinais funcionais, foi recentemente destacado por um estudo em pacientes anoréxicos gravemente desnutridos, que identificou correlações entre mudanças em gêneros bacterianos específicos com a gravidade de distúrbios gastrointestinais funcionais²⁴. A caracterização do envolvimento de micróbios intestinais nesses distúrbios intestinais funcionais é essencial, pois ajudaria a identificar novos

alvos terapêuticos putativos para diminuir esses distúrbios e melhorar a qualidade de vida e a eficiência do tratamento da AN²³.

3.3 TERAPIAS E PROTOCOLOS PARA ANOREXIA NERVOSA

O tratamento é feito em etapas e realizado por uma equipe multidisciplinar, onde o papel do profissional nutricionista é sugerir modificações no comportamento e padrão alimentar. O profissional precisa seguir uma anamnese completa do histórico da enfermidade e hábitos alimentares. Entretanto, avaliando restrições alimentares, religiosidade, peso e altura e relação do paciente com a alimentação²². A etapa educacional do tratamento engloba conceitos básicos de recomendações nutricionais, consequências de uma restrição alimentar, definições de uma alimentação balanceada e saudável, padrões de fome e consumo alimentar, além de ofertar orientações básicas à família¹⁹.

Já a fase experimental do tratamento, exige dos profissionais experiência em transtornos alimentares, no caso, os nutricionistas, a ênfase ao trabalho de psicoterapeutas, em uma abordagem “psiconutricional”. Tendo como objetivo separar comportamentos relacionados ao alimento e ao peso, de questões emocionais e psicológicas.

A função do profissional nutricionista com pacientes diagnosticados com anorexia nervosa, é adquirir habilidades não intrínsecas à sua grade curricular, possuindo um amplo conhecimento da ciência da nutrição e uma atitude empática de não julgamento, além de criar um vínculo com o paciente, agindo de forma compreensiva e flexível¹⁵. Nessa terapia, o paciente ainda tem o auxílio de um “Diário Alimentar”, que seria um recordatório registrado de cada refeição feita, contendo horário, local, quais eram os alimentos presentes, se houve caso de compulsão ou rejeição à algum alimento²⁰.

A anorexia tem interferência em vários sistemas do corpo, mudando o funcionamento normal, como no caso da microbiota intestinal, diminuindo a proliferação de bactérias benéficas para a saúde. Podendo desencadear a “Disbiose”, condição clínica quando a microbiota está sofrendo algum desequilíbrio nas bactérias¹⁸. O uso de suplementos leva a melhoria do quadro clínico, os probióticos e prebióticos, são exemplos fundamentais na formação e manutenção de uma microbiota mais saudável e equilibrada. Além do aumento de consumo de fibras e da ingestão hídrica²².

O nutricionista que busca tratar a inflamação na microbiota, promove um protocolo de prescrever uma dieta, livre de alimentos agrotóxicos e aditivos químicos; glutamato, sulfitos e nitratos, que são utilizados na composição de muitos alimentos industrializados e pode desencadear uma série de sintomas gastrointestinais^{25,28}. O leite e glúten, são composições também que podem ser evitados no primeiro momento, pois são relacionados ao aumento de respostas inflamatórias. No caso dos probióticos os mais conhecidos são os *Lactobacillus* e *Bifidubacterium*²⁴.

Os protocolos de reabilitação nutricional baseados em alta ingestão calórica priorizam o ganho de peso rápido, e estes têm se mostrado seguros e eficientes para alcançar a restauração do peso²³. Os protocolos de realimentação de alto teor calórico são agora o padrão de atendimento na AN, com 85% dos estudos recentes (publicados entre os anos de 2010 e 2015), iniciando a reabilitação nutricional com pelo menos 1400 kcal/dia e prosseguindo com incrementos rápidos até dieta hipercalórica¹⁶.

O ganho de peso precoce efetivo é considerado um preditor positivo de recuperação e remissão futura, o que apoia a mudança para protocolos que promovam ganho de peso mais rápido em pacientes desnutridos com AN¹⁷. No entanto, os efeitos a longo prazo na recuperação e na saúde geral de mudanças rápidas na adiposidade, particularmente na adiposidade central, ainda não foram confirmados²². Além disso, nenhum dos protocolos de realimentação de alto teor calórico publicados foi testado quanto aos seus possíveis efeitos no microbiota intestinal.

As dietas de reabilitação nutricional para restauração de peso na AN são comumente ricas em gordura, pois a gordura é o nutriente mais denso em calorias; entretanto, as distribuições exatas de macronutrientes raramente são descritas. Consumir uma proporção maior de calorias totais de gordura leva a uma melhor recuperação de peso em pacientes com AN²⁶. No entanto, as proporções de macronutrientes, como gorduras, proteínas e carboidratos (incluindo fibras), bem como a ingestão total de calorias, podem alterar significativamente a composição da microbiota intestinal^{23,28}.

Em particular, dietas ricas em gorduras e proteínas e pobres em carboidratos não digeríveis e outras fibras podem levar à alteração da diversidade microbiana e potencial disbiose. Em modelos animais, dietas ricas em gordura são consistentemente mostradas para aumentar a permeabilidade intestinal e inflamação circulante¹⁸. É importante ressaltar que diferentes tipos de gorduras dietéticas parecem ter efeitos diferenciais na microbiota, sugerindo que se as gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas ou saturadas são incluídas nos protocolos

alimentares, bem como os alimentos dos quais são derivadas, podem ser de importância substancial para resultados da microbiota intestinal²³.

As gorduras saturadas induzem particularmente a permeabilidade intestinal e a resistência à insulina, bem como neuro inflamação, enquanto as gorduras monoinsaturadas, particularmente quando combinadas com compostos fenólicos, e gorduras poli-insaturadas de peixes parecem ser protetoras. Portanto, a composição específica da dieta de reabilitação pode influenciar a composição do microbiota intestinal²⁵.

O estudo relatou mudanças na composição microbiana após a reabilitação nutricional medida por distâncias não ponderadas do UniFrac e tendências para mudanças na abundância relativa das bactérias da família Coccaceae²⁶. Embora esses achados forneçam algumas evidências do impacto da reabilitação nutricional na microbiota intestinal, é difícil tirar conclusões fortes, uma vez que os detalhes dos procedimentos de reabilitação nutricional não foram fornecidos²¹.

No segundo estudo relevante, a diversidade e riqueza microbiana em pacientes com AN no início do estudo foi comparável à dos controles. A diversidade, medida pelo índice de Shannon, aumentou significativamente durante o ganho de peso. Apesar desse aumento de diversidade pós-tratamento, a microbiota do grupo AN permaneceu mais semelhante à sua própria microbiota basal do que a do grupo controle saudável^{20,29}.

A pós-reabilitação de Firmicutes e diminuição do filo Bacteroidetes, o que pode ser resultado da dieta hipercalórica, já que dietas ricas em gordura já foram associadas a mudanças na proporção de Firmicutes-para-Bacteroidetes. Nenhuma alteração nesses filos foi relatada no estudo americano. No entanto, os níveis de Ruminococcus aumentaram ao longo do ganho de peso em ambos os estudos. Esse aumento pode refletir o aumento da ingestão de fibra e amido resistente, como também sugerido pelo estudo alemão^{23,27}.

Em seu estudo, a ingestão de fibras foi relativamente alta (25-33 g/dia) durante a reabilitação nutricional. Além disso, níveis reduzidos de taxa que utilizam carboidratos (especialmente Roseburia, que produz butirato), e abundância relativa elevada de taxa de degradação de mucina, e proteína foram encontrados em nível de gênero em pacientes com AN após reabilitação nutricional²⁰. Finalmente, a abundância de Methanobrevibacter smithii diminuiu de 22% dos pacientes com AN na admissão hospitalar para 14% após a reabilitação nutricional, o que foi comparável aos controles saudáveis (15%)¹⁷.

Mack e colegas também relataram que as alterações nas concentrações fecais de SCFA (especialmente baixas proporções de butirato) não se recuperaram em pacientes com AN após o tratamento²³. Os SCFAs foram postulados para fornecer um adicional $\leq 10\%$ da ingestão calórica diária total em humanos. Além disso, após a reabilitação nutricional, altas concentrações de BCFA, especialmente BCFA total e concentrações de valerato, aumentaram ainda mais após a restauração do peso, o que indica aumento da fermentação proteica. Curiosamente, uma mudança da produção de SCFA e em direção à fermentação de aminoácidos também foi demonstrada após a cirurgia de perda de peso, que se acredita ser devido à colheita de calorias reduzida resultante da ingestão dietética^{18,22,24}.

A restauração do peso na AN é realizada por meio de alimentos administrados dentro de um plano de refeições padrão ou individualizado, e também usando suplementos nutricionais especiais e/ou nutrição fornecida por alimentação nasogástrica, para garantir a ingestão adequada de nutrientes²⁶. A nutrição enteral exclusiva demonstrou causar alterações na microbiota intestinal, além de levar à redução da produção de SCFA, o que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo baixo teor de fibras nas fórmulas enterais. As fórmulas enterais consistem em ingredientes, como triglicerídeos e xarope de milho, e várias substâncias sintéticas, incluindo emulsificantes dietéticos¹⁷.

Em casos raros, a nutrição parenteral pode fornecer suporte vital para pacientes com AN, quando a ingestão calórica adequada não é possível através da alimentação. Postula-se que a nutrição parenteral também interrompe a microbiota normal e pode explicar a função imune prejudicada observada e a barreira epitelial observada na alimentação intravenosa de longo prazo^{23,27}.

As evidências atuais sugerem que uma dieta favorável à saúde intestinal deve ser rica em carboidratos não digeríveis, diversos em subtipos de fibras, com quantidades adequadas de proteína de boa qualidade (principalmente à base de plantas) e gorduras saudáveis (ácidos graxos mono e poli-insaturados). Dietas de alto teor calórico são necessárias na AN; no entanto, pode ser benéfico combinar alto teor de gordura com alto teor de fibra para promover uma composição microbiana intestinal semelhante à de amostras saudáveis²².

Da mesma forma, é provavelmente importante garantir que o componente de gordura da dieta seja proveniente de gorduras mono ou poli-insaturadas que demonstraram benefícios para o microbiota intestinal e a saúde metabólica, em vez de gorduras saturadas. No entanto, vale ressaltar que a exposição a grande variedade de alimentos é parte essencial do tratamento da AN. Estes também podem incluir alimentos considerados “não saudáveis” do ponto de vista

da microbiota intestinal, como alimentos ricos em gorduras saturadas ou açúcar, mas considerados “saudáveis” do ponto de vista psicológico, atuando como uma exposição importante para lidar com o medo de comer. Portanto, alguns desses alimentos devem permanecer como parte da reabilitação nutricional^{20,26,27}.

A promoção de dieta rica em fibras durante a reabilitação nutricional na AN pode ser um desafio na prática, pois a ingestão adicional de fibras significa aumento do volume de alimentos de baixa energia e saciedade elevada. Portanto, é de particular importância incluir pequenas quantidades de fibras benéficas em cada refeição ou lanche fornecido. Essa abordagem gradual também será importante no manejo dos sintomas intestinais que podem surgir da introdução de alimentos ricos em fibras em pacientes com AN^{21,23}.

Na prática, isso pode se traduzir em consumo de pequenas quantidades inicialmente, com aumento incremental contínuo de alimentos ricos em fibras para complementar alimentos ricos em gordura e proteínas, a fim de suportar a ingestão de altas calorias. No entanto, os benefícios dos protocolos de realimentação ricos em fibras devem ser considerados em relação às necessidades imediatas dos pacientes com AN, e cuidadosas considerações individualizadas devem ser primordiais²⁵.

No entanto, à medida que a reabilitação nutricional progride, a ingestão adicional de fibras deve ser um foco para facilitar a recuperação mais favorável do microbiota intestinal. Com evidências crescentes na pesquisa da microbiota intestinal na saúde geral e na doença – e na AN em particular – protocolos de realimentação personalizados podem eventualmente ser possíveis e necessários, dadas às variações individuais demonstradas na microbiota intestinal humano²¹.

Até o momento, não há evidências específicas de AN para recomendar suplementos probióticos ou prebióticos. No entanto, evidências emergentes rapidamente sugerem que carboidratos não digeríveis e alimentos probióticos têm um papel importante na geração de SCFAs, além de elevar os níveis de Bifidobactérias intestinais benéficas e bactérias do ácido láctico¹⁸. Além disso, com base em uma pesquisa com animais, a suplementação com Bifidobacteria leva a elevações no precursor serotoninérgico triptofano, sugerindo um possível papel dos probióticos na modulação dos níveis de neurotransmissores²⁰.

As fontes alimentares de probióticos incluem carboidratos não digeríveis, na forma de centeio, trigo, cevada, aveia e leguminosas, e oligossacarídeos não digeríveis, como inulina, frutanos, polidextrose, fruto-oligossacarídeos e galacto-oligossacarídeos²⁸. A maior ingestão de oligossacarídeos não digeríveis, incluindo inulina e oligofrutose, e amido resistente está

associada a resultados positivos para a saúde e pode ser utilizada para modificar o ambiente intestinal, promovem o crescimento de espécies benéficas, reduzem o pH e também ajudam na exclusão de patógenos^{20,25,2928}.

Amido resistente, de fontes como bananas verdes, lentilhas, feijão e batatas cozidas e depois resfriadas e arroz, também foi encontrado para aumentar a abundância de fermentadores de carboidratos benéficos *Ruminococcus* e *Roseburia*. No entanto, como observado anteriormente, a ingestão de alguns alimentos que são boas fontes de probióticos e amido resistente pode induzir sintomas gastrointestinais desfavoráveis. Portanto, esses alimentos devem ser introduzidos lentamente em pacientes com AN e adaptados à tolerância individual³⁰.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo integrar dados clínicos e psicológicos, a fim de elucidar a relação existente entre cérebro-intestino, através do estudo do impacto que o distúrbio da Anorexia nervosa causa na composição da microbiota intestinal e estado nutricional do paciente, a partir da análise dos estudos, compreendeu-se que pacientes anoréxicos, possuem uma microbiota intestinal disbiótica. Um grande desafio no campo da microbiota é como passar de estudos observacionais para estudos mecanicistas. Em outras palavras, como passar das correlações para a demonstração do papel da microbiota em uma determinada patologia? Agora é necessário muito esforço para identificar como o início ou curso da anorexia pode impactar na remodelação da microbiota intestinal.

No entanto, uma compreensão dos efeitos dos procedimentos atuais de reabilitação nutricional na microbiota intestinal, sugere a necessidade de considerar fatores adicionais para o tratamento ideal da AN. Por exemplo, os efeitos conhecidos de uma dieta rica em gordura saturada ou rica em fibras probióticos na composição microbiana intestinal e consequente função fisiológica pode servir melhor para informar a composição de dietas de reabilitação nutricional na AN.

Verificou-se que, o transplante da microbiota de pacientes anoréxicos para camundongos e a medição das alterações da fisiologia intestinal, alterações metabólicas e comportamentais específicas da composição da microbiota, enxertada também ajudariam muito

a identificar microrganismos entéricos que têm um impacto prejudicial ou benéfico na AN. Isso ajudaria em particular a identificar espécies bacterianas cuja promoção ou eliminação melhoraria a eficiência da restauração do peso, bem como a qualidade de vida dos pacientes. Essas bactérias podem, em particular, constituir alvos para diminuir distúrbios gastrointestinais funcionais e distúrbios de ansiedade ou depressão associados à AN.

Os estudos revelaram que a recente publicação de dados preliminares sobre a eficácia clínica da transferência da microbiota fecal em pacientes anoréxicos confirmou o potencial terapêutico da microbiota intestinal direcionada para esta doença. Juntos, esses experimentos abrirão caminho para o desenvolvimento de tratamentos inovadores, incluindo fármaco-nutrição, modulação da microbiota ou o uso de medicamentos derivados da microbiota, como complemento às estratégias de realimentação e psicológicas, para combater essa doença frequente e altamente mórbida.

REFERÊNCIAS

1. CORDÁS Táki, WEINBERG Cybelle et al. **Santas anoréxicas na história do Ocidente: o caso de Santa Maria Madalena de Pazzi.** --Memória. Braz. J. Psychiatry. Set 2002.
2. BRETON J et al. **Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders.** Int J Eat Disord. v. 49, n. 8, p. 805–8, 2016.
3. LÓSS Juliana, et al. **Principais transtornos psíquicos na contemporaneidade.** --2v. Campos dos Goytacazes - RJ: Brasil Multicultural Editora. 2019. 106-109 p.
4. DOS SANTOS Del et al. **A importância da regulação emocional em terapia cognitivo-comportamental no transtorno de compulsão alimentar.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 11, 2020.
5. ANDRADE JV et al. **Ansiedade: um dos problemas do século XXI.** --Revista de Saúde ReAGES, 2019.
6. ARMOUGOM F, MIREILLE H, VIALETES B, RACCAH D, RAOULT D et al. **Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients.** --PLoS One. v. 4, n. 9, e7125, 2009.
7. FÁBREGAS BC, VITORINO FD, TEIXEIRA AL. **Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário.** --Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 60, n. 2, p. 141-143, 2011.
8. FERREIRA TD. **Transtornos Alimentares: principais sintomas e características psíquicas.** --Uningã, vol.55, n.2, pag.169-176, 2018.
9. BLANCHET C et al. **A Systematic Review of Physical Activity Interventions in Individuals with Binge Eating Disorders.** --Current Obesity Reports, 2018.
10. FOSTER JÁ, NEUFELD KM. **Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression.** Trends in neurosciences, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.
11. GOMES CSL. **Perturbações do comportamento alimentar (anorexia e bulimia nervosas) e neurotransmissão,** 2012.

12. Gontijo LM et al. **Distúrbios alimentares na infância e adolescência.** Rev Med Minas Gerais, v. 21, n. 3, p. S1-144104, 2011. HOLTSMANN, G; SHAH, A; MORRISON, M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. Dig Dis, 2017.
13. BORRE Y. et al. **Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders.** --Trends in molecular medicine, v. 20, n. 9, 2014.
14. COLLINS SM, Surette M, Bercik P. **The interplay between the intestinal microbiota and the brain.** -- Nature Reviews Microbiology, v. 10, n. 11, 2012.
15. COSTA CO et al. **Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos.** --J. Bras. Psiquiatr. 2019; 68 (2): 92- 101.
16. CRYAN JF, Dinan TG. **Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour.** --Nature reviews neuroscience, v. 13, n. 10, 2012.
17. DEZI A. et al. **Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests.** PLoS ONE. v. 12, n. 6, p. 1-17, 2014.
18. DO DESTERRO Figueiredo M et al. **Comportamento alimentar e perfil psicológico de mulheres obesas.** --Revista PsicoFAE: Pluralidades em Saúde Mental, v. 3, n. 1, p. 43-54, 2014.
19. DONG Y et al. Managing Anxiety in the Medically Ill. Psychiatric Times, 2015. DOS ANJOS, Ivan Lucas Picone Borges et al. **Distúrbio alimentar, compulsivo e afetivo: uma revisão bibliográfica acerca da associação.** --Revista de Saúde, v. 11, n. 2, p. 60-64, 2020.
20. KONTUREK PC. et al. **Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options.** J Physiol Pharmacol, v. 62, n. 6, p. 591-599, 2011.
21. KRUEGER-Burg, CP, Babaev O, Chatain D. **Inhibition in the amygdala anxiety circuitry.** Experimental & molecular medicine, v. 50, n. 4, p. 1-16, 2018.
22. LACH G et al. **Envolvimento da Flora Intestinal na modulação de doenças osquiátricas.** Vittalle – Revista de Ciências da Saúde, Rio Grande, 29 n.1, 64- 82, 2017.
23. HANACHI MA et al. **Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An Q7 explicative factor of functional intestinal disorders?** p. 1-7, 2018.
24. PFLEIDERER A., Lagier, J, Armougom, F. Culturomics identified 11 **new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. v. 32, n. 11, p. 1471–1481, 2013.

25. LOPES KCSP, Dos Santos WL. **Transtorno de ansiedade. Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018.
26. LÓSS JCS et al. **Principais transtornos psíquicos na contemporaneidade. 2. v.** Campos dos Goytacazes --RJ: Brasil Multicultural Editora. 2019. 106-109 p.
27. MACHADO EHS, LEONE C, SZARFARC SC. Et al. **Deficiência de ferro e desenvolvimento cognitivo.** --Journal of Human Growth and Development, v. 21, n. 2, p. 368-373, 2011.
28. PETRA AL et al. **Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation.** --Clinical therapeutics, v. 37, n. 5, 2015.
29. SANTOS EC, BRITO A, PEREIRA IRO et al. **Deficiência de vitamina B12: um fator que induz à depressão?** --Cadernos de Pós Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, v. 16, n. 2, p. 33-46, 2016.
30. SEZINI AM, Do Coutto GCM et al. **Nutrientes e depressão.** --Vita et Sanitas, v. 8, n. 1, p. 39-57, 2014.
31. ZHOU YC, CONG Y, Liu H. **Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress.** --BMC neuroscience, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2020.