

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Caroline da Silva Mucillo Trajano

Associação do consumo alimentar e a eficácia de antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada: estudo preliminar

Porto Alegre
2018

Caroline da Silva Mucillo Trajano

Associação do consumo alimentar e eficácia de antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada: estudo preliminar

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora Prof^a. Dr^a Ionara Rodrigues Siqueira

Porto Alegre

2018

Caroline da Silva Mucillo Trajano

Associação do consumo alimentar e eficácia do antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada: estudo preliminar

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Porto Alegre, julho de 2018.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a Thais Steemburgo

Dr. Arthur Francisco Schumacher Schuh

Prof^a. Dr^a Ionara Rodrigues Siqueira – Orientadora/UFRGS

AGRADECIMENTOS

Não há como iniciar de outra forma, senão agradecendo ao bondoso Deus, por Seu amor e cuidado.

À minha querida orientadora Prof. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira, não somente pela orientação, mas pelo acolhimento, ensinamentos, incentivo, paciência e auxílio que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

À nutricionista Natasha Kim de Oliveira da Fonseca e a Prof. Dra. Gisele Gus Manfro por disponibilizarem seu tempo e pesquisa para que eu pudesse realizar este trabalho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade. Ao funcionário mais amor que a COMGRAD-Nut poderia ter, José Eduardo Handel.

Aos meus pais, Cláudia e Demerval, por todo apoio desde sempre, por acreditarem em mim.

À minha irmã mais nova, Gabriele Trajano, por, em inúmeras situações, inverter os papéis comigo e me pôr no colo, por me entender só com o olhar, por sempre estar disposta a me fazer sorrir, por cuidar de mim.

Ao meu filho de asas, por ser meu pequeno companheiro, por entender que entre um parágrafo e outro, uma paradinha para lhe fazer dar atenção me fazia tão bem. Por me acordar com assovios doces todos os dias e até mesmo por picotar todos os meus resumos. Nunca poderia imaginar uma conexão tão grande com um serzinho como este. Muito obrigada.

À minha grande amiga e psicóloga, Suzana Gabriel, por estar comigo desde o momento da escolha do curso e acreditar que era possível, mesmo quando nem eu acreditava.

Ao companheiro, Jonathan Salomão Nunes Anderson, por sua enorme paciência e amor. Por acreditar em mim sempre e não me deixar desistir. Por me apoiar, me incentivar a ser melhor sempre. Enfim, obrigada por cada momento ao teu lado.

Aos meus amigos, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Vocês tornaram este momento árduo em momentos mais leves. Em especial, meu grande amigo Rafael Perfeito, por estar sempre ao meu lado, por ser meu irmão, meu conselheiro, sem esquecer, que é meu anjo das tabelas.

Ao meu futuro colega de profissão e grande amigo, Randhall Bruce Kreismann Carteri, por estar sempre pronto para ajudar. Ao Prof. Dr. Luis Valmor Cruz Portela, pelas palavras gentis e sábias e abraço acolhedor. Difícil encontrar palavras para lhes agradecer.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória. Sem vocês, não teria sido possível. Deixo aqui o meu muito obrigada.

"Aqueles que saíram, levando a semente para semear, voltarão cantando cheios de alegria, trazendo nos braços os feixes da colheita."

Salmos, 126:6

RESUMO

Introdução: De acordo com último relatório da OMS, há um aumento preocupante nos índices de ansiedade no mundo, sendo o Brasil, o país líder em casos deste transtorno. Considerada uma reação normal diante de situações vistas como ameaças, a ansiedade faz parte do cotidiano. O que torna esse sentimento um transtorno é a intensidade e frequência com que a resposta acontece, incapacitando o indivíduo e prejudicando sua vida como um todo. Os Transtornos de Ansiedade (TA) podem ser divididos em grupos, diferenciado pelo exame dos tipos de situações enfrentadas. Dentre todos, destaca-se o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) que é um dos mais comuns na atenção primária e está associado a uma alta morbidade e a utilização de recursos de saúde. Um dos possíveis recursos para tratamentos é o uso de psicofármacos. Segundo as Diretrizes Brasileiras para o tratamento do Transtorno de Ansiedade, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina são a primeira escolha, fármacos também utilizados para Depressão. Nas últimas décadas, achados demonstraram que a ingestão de alguns nutrientes apresentaria influência sobre o humor e que, especificamente, a ingestão de Triptofano (TRF) teria impacto na alteração tanto sintomas depressivos quanto a resposta aos antidepressivos no tratamento da depressão. Porém, ainda não foram estudadas estas variáveis associadas ao TA, o que torna relevante o presente estudo. A partir disso, o objetivo deste trabalho é investigar o potencial efeito da associação do consumo alimentar, especialmente o consumo de TRF, e o tratamento farmacológico sobre os sintomas ansiosos em pacientes com TAG. **Materiais e Métodos:** Para tanto, foram selecionados 21 pacientes com idade ≥ 18 anos, que apresentavam diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada que foram submetidos ao tratamento com fluoxetina por 8 semanas, num estudo anterior. Nesta amostra, a ingestão dietética do ano anterior e o escore de sintomas ansiosos foram avaliados pelos instrumentos Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) respectivamente. **Resultados:** Do total de pacientes do estudo, somente 4 não responderam ao tratamento com fluoxetina. Os resultados obtidos mostraram diferença significativa na diminuição da Escala HAM-A de pós-tratamento nos pacientes responsivos ($p=0,001$), em média de $15,24 \pm 9,74$ pontos. Apesar disso, não houve diferença entre o consumo de TRF e de aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, entre os participantes. Foi observada uma maior razão entre o consumo de carboidratos em relação ao de TRF, naqueles que responderam ao tratamento com fluoxetina (Fig. 9, $p=0,004$). **Conclusão:** Embora com as limitações do estudo, como o número de participantes e ser predominantemente do gênero feminino, podemos sugerir que não foram encontradas diferenças no consumo de carboidratos, lipídios, TRF e aminoácidos de cadeia lateral ramificada, contudo as proporções de consumo aumentado de carboidratos parecem influenciar a resposta à fluoxetina em pacientes com diagnóstico de ansiedade.

Palavras-chaves: Ansiedade, Ansiedade Generalizada, Triptofano, Padrão Alimentar, Tratamento Farmacológico, Sintomas Ansiosos.

ABSTRACT

Introduction: According to the latest report by the WHO, there is a worrying increase in anxiety rates in the world, Brazil being the leading country in cases of this disorder. Considered a normal reaction to situations seen as threats, anxiety is part of daily life. What makes this feeling a disorder is the intensity and frequency with which the response happens, incapacitating the individual and damaging his or her life as a whole. Anxiety Disorders (AT) can be divided into groups, differentiated by examining the types of situations faced. Among all of them, we highlight the Generalized Anxiety Disorder (GAD), which is one of the most common in primary care and is associated with high morbidity and the use of health resources. One of the possible resources for treatments is the use of psychotropic drugs. According to the Brazilian Guidelines for the Treatment of Anxiety Disorder, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors are the first choice, drugs also used for Depression. In the last decades, findings have shown that the ingestion of some nutrients would have an influence on mood and that, specifically, the ingestion of Tryptophan (TRP) would have an impact on the change in both depressive symptoms and the response to antidepressants in the treatment of depression. However, these variables associated with Anxiety Disorder have not been studied, which makes the present study relevant. From this, the objective of this work is to investigate the potential effect of the association of the food consumption, especially the consumption of Tryptophan, and the pharmacological treatment on the anxious symptoms in patients with Generalized Anxiety Disorder.

Methods: Twenty-one patients, 18 years of age and older, who were diagnosed with generalized anxiety disorder, were treated with the drug fluoxetine for 8 weeks, in an earlier study. In this sample, the previous year's dietary intake and the anxious symptoms score were evaluated by the Food Frequency Questionnaire (FFQ) and Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) instruments, respectively.

Results: Of the total study patients, only 4 did not respond to treatment with fluoxetine. The results obtained showed a significant difference in the reduction of the post-treatment HAM-M Scale in the responsive patients ($p = 0.001$), in an average of 15.24 ± 9.74 points. Despite this, there was no difference between the consumption of TRF and branched-chain amino acids, leucine, valine and isoleucine among participants. A higher ratio of carbohydrate intake to TRF was observed in those responding to fluoxetine treatment (Figure 9, $p = 0.004$). **Conclusion:** Although with the limitations of the study, such as the number of participants and being predominantly female, we can suggest that no differences were found in the consumption of carbohydrates, lipids, TRF and branched-chain amino acids, but the proportions of increased carbohydrates consumption appear to influence the response to fluoxetine in patients diagnosed with anxiety.

Keywords: Anxiety. Generalized Anxiety Disorder. Tryptophan. Food Pattern. Pharmacological Treatment. Anxious Symptoms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação química da Fluoxetina	16
Figura 2: Representação do mecanismo de ação da Fluoxetina.....	16
Figura 3: Estrutura química da Serotonina	17
Figura 4: Via de produção de serotonina	18
Figura 5: Estrutura química do Triptofano.....	18
Figura 6 - Quantidade do aminoácido aromático, triptofano, e de aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, na dieta de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina, fluoxetina.	24
Figura 7: Níveis dietéticos de carboidratos e lipídios de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina, fluoxetina.	25
Figura 8: Razão entre a ingestão de carboidratos e de lipídios de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina, fluoxetina. .	25
Figura 9: Razão entre o consumo de carboidratos e de triptofano de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina, fluoxetina. .	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos Pacientes do Estudo	23
Tabela 2 - características da dieta dos pacientes	23

LISTA DE SIGLAS

5-HT	Serotonina
AA	Aminoácidos
ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
AI	<i>Adequate Intake</i> (Ingestão Adequada)
AAN	Aminoácidos Neutros
APA	<i>American Psychological Association</i> (Associação Americana de Psicologia)
CID-10	Código Internacional de Doenças
CHO	Carboidrato
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i> (Consumo dietético de Referência)
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5. ^a edição)
FLU	Fluoxetina
IMAOs	Inibidores das Monoaminoxidases
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
LIP	Lipídios
MAO	Monoaminoxidase
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde
RZ CHO/LIP	Razão Carboidrato/Lipídio
RZ CHO/TRF	Razão Carboidrato/Triptofano
SERT	Transportador de Serotonina
TA	Transtorno de Ansiedade
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TRF	Triptofano
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VMAT2	Transportador de monoaminas vesicular 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Transtorno de Ansiedade	14
2.2 Transtorno de Ansiedade Generalizada	14
2.3 Fluoxetina: um inibidor seletivo da recaptação de serotonina	15
2.3 Serotonina	17
2.4 Triptofano	18
2.4.1 Triptofano e Transtornos do Humor	19
3 JUSTIFICATIVA	20
4 OBJETIVO	20
4.1 Objetivo Geral	20
4.2 Objetivos Específicos	20
5 HIPÓTESE	20
6 MATERIAIS E MÉTODOS	21
6.1 Avaliação do Consumo Alimentar Habitual	21
6.2 Avaliação da Gravidade dos Sintomas Ansiosos	21
6.3 Delineamento e População do Estudo	22
6.4 Composição dos Alimentos	22
6.5 Análise de Dados	22
7 RESULTADOS	23
8 DISCUSSÃO	27
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIA	29

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a pressão de viver no mundo globalizado, onde a maioria das pessoas já despertam exaustas, preocupadas com horários, questões financeiras, carreira profissional, trânsito, violências, desempenho familiar, dentre outros tantos problemas sociais, desencadeia um alto grau de estresse. O resultado desses estímulos depende, em grande parte, da forma como o indivíduo recebe e processa a informação e avalia o evento ocorrido (Kaplan e Sadock, 2016; APA, 2014).

A ansiedade e o medo são emoções interligadas e acompanhadas por sentimentos de temor, insegurança e um conjunto de alterações psicológicas e comportamentais (De Souza, 2013). A diferença entre esses dois estados emocionais pode ser caracterizada em relação aos estímulos e as situações desencadeantes que apresentam. O medo é o estado emocional que surge em resposta à ameaça percebida e a ansiedade é a antecipação de ameaça futura, a expectativa de um perigo incerto (APA, 2014; Ramos, 2011; Vasconcelos *et al.*, 2008). Quando nos referimos a estes sentimentos, podemos considerá-los como estados emocionais que compõem o conjunto de sentimentos inerentes a vida humana, de natureza adaptativa, responsáveis por advertir o indivíduo sobre situações de perigo iminente (Araújo, 2011). Contudo, quando este sentimento se tornam desproporcionais, de difícil controle e apresentam longa duração, podendo causar sofrimento e comprometendo as atividades cotidianas, caracteriza-se como um transtorno psiquiátrico (Kaplan e Sadock, 2016; APA, 2014).

Os Transtornos de Ansiedade (TA) são os transtornos mais presentes na população em geral, apresentando uma prevalência de 4,8 a 31% ao longo da vida (Kessler *et al.*, 2001). De acordo com os sistemas classificatórios vigentes, DSM-V e a CID-10 (em inglês: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD*), estes são reunidos em grupos diferenciados pelo exame detalhado dos tipos de situações vivenciadas (WHO, 1991; Kessler, *et al.*, 2007; APA, 2014).

Um dos transtornos de maior incidência é o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), o que torna relevante estudos sobre o tema, uma vez que é um problema de saúde significativo em todo o mundo (WHO, 2017).

O TAG possui situações do cotidiano como alvo da ansiedade e é um dos distúrbios mentais mais comuns no cuidado primário (Wittchen, 2002), além de estar relacionado ao aumento do uso de recursos de saúde e à incapacidade funcional (Wittchen, 2002). Sob a ótica das neurociências, os indivíduos com este transtorno apresentam prejuízo no processamento emocional e no controle de preocupações via avaliação da atividade encefálica (Andreescu *et al.*, 2017).

Embora haja muito a desvendar sobre os mecanismos bioquímicos e fisiológicos dos transtornos de ansiedade e depressão, o papel da serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) é amplamente reconhecido (Palego L. *et al.*, 2016). Cabe descrever que os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) são atualmente os antidepressivos mais comumente prescritos, contudo muitos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento, ainda que a taxa de remissão também não é satisfatória (Trivedi, 2006; APA, 2014). Investigações para novos agentes

terapêuticos e estratégias que impactam a resposta aos medicamentos são, portanto, altamente necessários.

Considere a dieta. Neste contexto o papel do aminoácido Triptofano (TRF) está sendo abordado, uma vez que é o precursor do neurotransmissor Serotonina. Além deste composto biologicamente ativo, é precursor de melatonina e ácido quinolínico e desempenha papel fundamental no crescimento normal e síntese proteica (Gibson, 2018). Achados da literatura expõem sua utilização para tratamento de dor, insônia, transtorno afetivo sazonal e transtorno disfórico pré-menstrual (Young, 1996; Sidransky, 2002). Em um estudo de revisão, foi observado que o triptofano está relacionado à melhora do controle sobre o comportamento social em indivíduos que sofrem de distúrbios associados a disfunções no sistema serotoninérgico (Steenbergen, *et al.*, 2016).

Embora tenham poucos estudos que relacionem a ingestão isolada deste aminoácido sobre o funcionamento cerebral, os efeitos da administração de triptofano exógeno tem sido bastante estudados (Steenbergen, *et al.*, 2016). Um dos primeiros exemplos foi uma tentativa de Lauer e colaboradores (1958) de aumentar a resposta ao tratamento da esquizofrenia ao combinar a administração de TRF com um Inibidor da Monoaminoxidase (IMAO) (Lauer *et al.*, 1958). O sucesso do tratamento combinado em comparação com o IMAO sozinho mudou a forma como os pesquisadores pensavam sobre a influência do tratamento com TRF na função cerebral e iniciaram uma série de ensaios clínicos testando a eficácia do tratamento em problemas clínicos (Young, 1996). Um dos usos clínicos mais frequentes tem sido para o tratamento da depressão maior.

O presente estudo foi, portanto, delineado para avaliar os efeitos do consumo de triptofano sobre a melhora dos sintomas ansiosos em pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada submetidos ao tratamento com um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRSs), a Fluoxetina.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transtorno de Ansiedade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 264 milhões de pessoas sofram de algum tipo de Transtorno de Ansiedade (TA), isto é, 3,6% da população mundial (WHO, 2017). Este total reflete um aumento de 14,9% de casos desde 2005. Estes transtornos apresentam-se mais prevalentes no sexo feminino em relação ao masculino (2:1) (APA, 2014; WHO, 2017). Ainda em nível global, o Brasil surpreendeu o mundo, apresentando o maior percentual de pessoas afetadas, 9,3%, o que corresponde a 18,6 milhões de habitantes até 2017 (Kessler, *et al.*, 2007; WHO, 2017). Segundo especialistas, a crise financeira, a escassez de emprego e a rotina estressante contribuem para esses números.

O TA é definido como um fenômeno patológico quando essas emoções comprometem as atividades cotidianas do indivíduo, causando sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo ocupacional e a longo prazo diminuição da autoestima e interesse pela vida (Gabbard, 2016). O diagnóstico de TA indicado pelos critérios estabelecidos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) deve ser feito quando for detectada a ocorrência frequente e intensa de diferentes manifestações somáticas (boca seca, palpitações, hiperventilação, taquicardia e sudorese), comportamentais (medos, agitação, insônia e reação exagerada a estímulos) ou cognitivas (nervosismo, irritabilidade, apreensão e preocupação) (APA, 2014).

Os mecanismos neurofisiológicos continuam sendo estudados, embora algumas alterações e estruturas cerebrais já estejam caracterizadas nestes pacientes. O TA é um estado de funcionamento cerebral onde o estímulo, onde o tálamo, um relé sensorial, envia a informação à amígdala (Curran, 2012). Esta que por sua vez é um aglomerado de núcleos em forma de amêndoas, situada no lobo temporal, que recebe e integra também os estímulos ao processamento cortical antes de gerar sinais efetores que contribuem na resposta de ansiedade (Mathew, 2008; Curran, 2012). Sentimentos como o medo podem ser regulados por ligações bilaterais entre a amígdala e outras estruturas importantes do córtex pré-frontal (Johansen *et al.*, 2011). O processamento do medo e produção dos sintomas ansiosos é regulado por inúmeras conexões neurais que fluem de dentro para fora da amígdala e que utilizam vários neurotransmissores (Makovac *et al.*, 2017).

2.2 Transtorno de Ansiedade Generalizada

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) corresponde ao estado permanente de preocupação excessiva, assim como expectativa apreensiva do futuro (Craighead, 2008). O indivíduo apresenta dificuldade em controlar a preocupação e de evitar que pensamentos preocupantes interfiram nas atividades diárias (Andreescu *et al.*, 2017). Para que haja diagnóstico, esta angústia excessiva e incontrolável deve ser sentida na maioria dos dias durante pelo menos seis meses (Baldwin *et al.*, 2012; APA, 2014). O TAG é um dos transtornos mentais mais comuns na atenção primária e está associado a uma alta morbidade e a utilização dos recursos de saúde (Ramos, 2009; Wittchen, 2002). A prevalência é de 3,1% em 12 meses e ao longo da vida é de aproximadamente 6% (Kessler, 2005). A proporção de mulheres para cada homem afetado é de 2:1 e está associado a ter mais de 24 anos, não ter cônjuge, estar desempregado(a) ou ser dono(a) de casa (Wittchen, 2002;

Kessler *et al.*, 2008; APA, 2014). A idade média para início é mais tardia do que para outros transtornos de ansiedade, tendo o pico de prevalência por volta dos 30 anos (Wittchen, 1994; APA, 2014). Ao todo, é uma condição crônica, com taxa de remissão completa muito baixa (APA, 2014).

Os sintomas mais recorrentes no TAG podem ser divididos em três subgrupos. O primeiro, tensão muscular, é definido por dores, cefaleia tensional, inquietação e tremores (Zainal e Newman, 2017). O segundo, hiperatividade autonômica se caracteriza por sudorese e palpitações. Já no terceiro, a (Sadock, 2011).

Várias características separam o TAG da ansiedade não patológica. As preocupações associadas ao TAG são excessivas, mais intensas e angustiantes, geralmente interferem na vida cotidiana, além de apresentarem maior duração, enquanto que as preocupações diárias são mais amenas e mais manejáveis, podendo até ser adiadas. Ainda, as preocupações da ansiedade generalizada normalmente estão associadas a sintomas físicos, diferentemente das preocupações diárias (Sadock, 2007; APA, 2014).

2.3 Fluoxetina: um inibidor seletivo da recaptação de serotonina

Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento do TAG apresentam diferentes mecanismos de ação, porém, as diretrizes tendem a recomendar os antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como tratamento de primeira linha (NICE, 2015). Em relatório da ANVISA, de 2005 a 2009, as vendas de antidepressivos no Brasil aumentaram de R\$ 647,7 milhões para R\$ 976,9 milhões, isto é, 44,8% (ANVISA, 2009).

A Fluoxetina (FLU) o primeiro ISRS a entrar em uso comercial sob o nome comercial de Prozac® pela companhia farmacêutica *Eli Lilly* (Wong *et al.*, 1995; Wong *et al.*, 2005). Até dado momento, havia somente duas classes de antidepressivos, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs) (Sanchez, Reines *et al.*, 2014). Estes, embora muito eficazes, apresentavam mais efeitos adversos. Os ISRSs foram o resultado de pesquisas para encontrar medicamentos tão eficazes quanto os clássicos ADTs e IMAOs, mas com menores problemas de tolerabilidade e segurança (Wong *et al.*, 1995).

O cloridrato de fluoxetina (cloridrato de N-metil- γ -[4-(trifluorometil)fenoxi]-benzonopropamina) é reconhecidamente eficaz no tratamento de sintomas de depressão maior, transtorno bipolar, bulimia nervosa, síndrome do pânico e ansiedade (ANVISA, 2009). O fármaco tem sua comercialização controlada pela Portaria nº. 344/1998, sendo exigida a prescrição em uma receita especial (Lista C1 da Portaria), a qual fica retida nas farmácias ou drogarias para controle da Vigilância Sanitária (ANVISA, 1998).

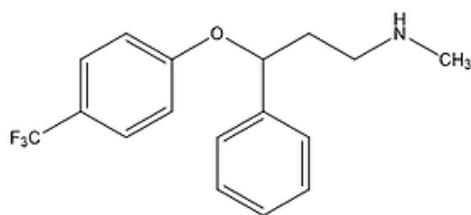


Figura 1: Representação química da Fluoxetina

Fonte: MANDRIOLI, 2006

Do ponto de vista farmacodinâmico, a molécula de fluoxetina ocupa o transportador de serotonina (SERT), com alta afinidade e especificidade, gerando uma inibição potente e seletiva a recaptação de serotonina, o que resulta na potencialização da neurotransmissão serotoninérgica devido ao aumento do tempo que a serotonina está disponível na sinapse e ocupação dos receptores de serotonina pós-sinápticos. (Mandrioli, 2006).

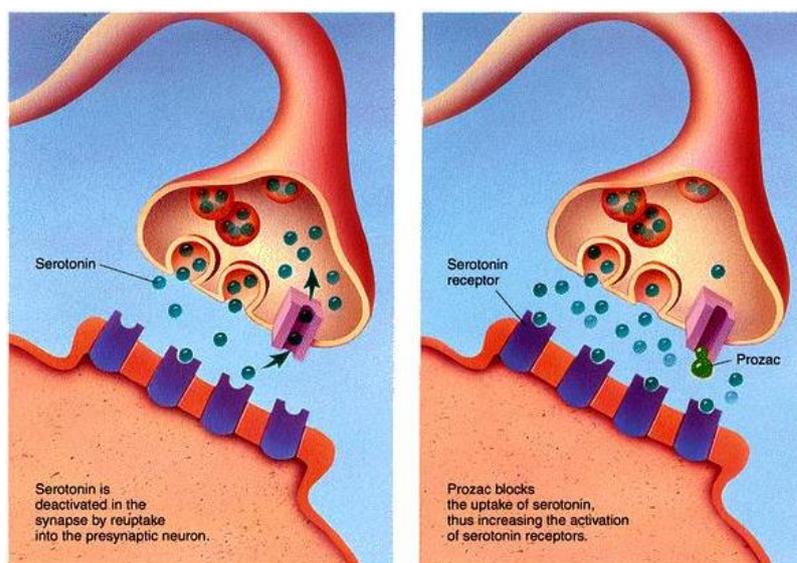


Figura 2: Representação do mecanismo de ação da Fluoxetina

Fonte: Rossi *et al.*, 2004.

A FLU é bem absorvida após a administração oral, atingindo o pico de concentração plasmática após 6 a 8 horas e com meia-vida de eliminação de 4 a 6 dias. Esta é extensivamente metabolizada pelo fígado, vários ensaios *in vitro* e *in vivo* indicam o envolvimento de diferentes isoenzimas citocromo P450, entre os quais se destacam CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP3A5.

É interessante comentar que a fluoxetina e seu metabólito circulante, norfluoxetina, inibem *in vitro* de forma reversível as isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C1. Os ensaios *in vivo* mostram que as áreas sob a curva ("areas under the concentration-time curve", AUCs) do Midazolam e da

Lovastatina não foram afetadas e as AUCs de dextrometorfano e omeprazol aumentaram cerca de 25 e 7 vezes, respectivamente, com o tratamento durante duas semanas com fluoxetina (Caballero *et al.*, 2014 ; Sager *et al.*, 2014).

Quando comparada com outros antidepressivos disponíveis no mercado, a FLU é quem apresenta menor risco de reações adversas (Mandrioli, 2006). Dentre as reações possíveis estão a ansiedade e agitação iniciais (um efeito especialmente indesejável no caso dos transtornos de ansiedade), náuseas e/ou diarreia, cefaleia (o que se restringe às primeiras semanas de uso) e disfunção sexual.

2.3 Serotonina

Isolada em 1948, durante um dos trabalhos do Dr. Rapport com o Dr. Page e Arda A. Green, a 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma molécula sinalizadora presente numa grande variedade de organismos: desde seres unicelulares, plantas, até seres humanos. Seu papel mais conhecido é de neurotransmissor, estando tradicionalmente associado a uma grande variedade de comportamentos, incluindo alimentação, regulação do peso e apetite, ansiedade e distúrbios afetivos. Como papel fisiológico periférico, a 5-HT modula a secreção e absorção de eletrólitos, fluxo sanguíneo, percepção de náusea ou dor e motilidade no trato gastrointestinal. Além disso, atividades cardiovasculares, respiratórias e ciclo circadiano são influenciadas por esta monoamina (Feijó, 2011).

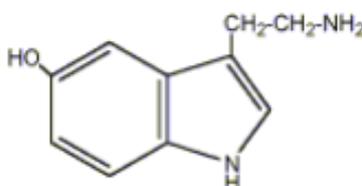


Figura 3: Estrutura química da Serotonina

Fonte: Martins, 2008.

Sua síntese ocorre no tronco encefálico, nos núcleos da rafe. Uma vez transportado, através da BHE, seu precursor, o TRF sofre ação de duas enzimas importantes: a triptofano hidroxilase que o converte em 5-hidroxitriptofano e a enzima L-aminoácido aromático descarboxilase que remove um grupamento carboxila, resultando em 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Best *et al.*, 2010, Palego *et al.*, 2016).

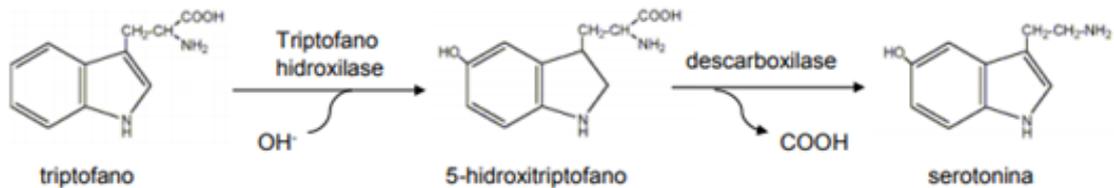


Figura 4: Via de produção de serotonina

Fonte: Martins, 2008.

Posteriormente, a serotonina presente no citoplasma é empacotada em pequenas vesículas sinápticas mediadas pelo transportador de monoamina vesicular (VMAT2). Após sinalização, as vesículas se fundem com a membrana celular e o neurotransmissor é liberado, ligando-se nos receptores na superfície das células pós-sinápticas e a sinalização é propagada (Nichols, 2008). O sinal é terminado quando a serotonina não ligada é recaptada voltando ao neurônio pré-sináptico por transportadores de serotonina (SERT) (Katzung, 2014). A 5-HT é rearmazenada em vesículas ou degradada pela MAO (monoaminoxidase), resultando em metabólitos inativos que tem como destino a eliminação urinária (Matthes *et al.*, 2018).

2.4 Triptofano

O Triptofano (TRF) é um aminoácido aromático essencial que dentre suas ações destacam-se a contribuição para o crescimento normal e síntese proteica sendo um dos aminoácidos que estimula a secreção de insulina e do hormônio do crescimento, além de ser precursor de compostos como melatonina, serotonina e ácido quinolínico (Liu *et al.*, 2017).

No último século, pesquisas envolvendo neurociências evidenciaram a relevância que os nutrientes podem ter nas atividades cerebrais (Gibbison *et al.*, 2014). Entre eles, as proteínas ganharam destaque, pois fornecem aminoácidos (AA) que são precursores de neurotransmissores ou, em muitas situações, o próprio neurotransmissor (Voet *et al.*, 2000).

Descoberto pelo químico inglês F. Hopkins, no início dos anos de 1900, o L-triptofano é um aminoácido aromático indispensável tanto à vida humana quanto animal (Palego *et al.*, 2016). Sua importância não se limita a síntese proteica, mas também na regulação de mecanismos fisiológicos.

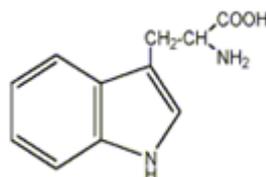


Figura 5: Estrutura química do Triptofano.

Fonte: Martins, 2008.

Os níveis deste AA no cérebro são controlados pela quantidade existente no sangue e pela eficiência de seu transporte através da barreira BHE. O triptofano no sangue é proveniente das proteínas que digerimos em nossa dieta, de forma que uma dieta com alto conteúdo proteico levará a um aumento marcante nos níveis sanguíneos do mesmo.

Conforme a DRI, a recomendação das necessidades dietéticas (*RDA/AI*) para adultos é de 5 a 6 mg/kg de peso/dia, isto é, de 0,005 a 0,006g/kg de peso/dia (DRI, 2006). O TRF é limitante na maioria das fontes proteicas de importância para a nutrição do ser humano, sendo responsável por, em média, 1-1,5% do total de aminoácidos encontrados em alimentos. Os alimentos com conteúdo relativamente alto de TRP são: leites, ovos, bananas, atum, soja, peixes, pães, frango, semente de chia, amendoim e chocolates (Peters, 1991; Kaluzna-Czaplińska *et al*, 2017 ; USDA, 2007).

2.4.1 Triptofano e Transtornos do Humor

Nas últimas décadas, foram descritas evidências de que a ingestão de TRF possa alterar tanto sintomas depressivos quanto a resposta aos antidepressivos no tratamento da depressão. A depleção aguda de TRF com dieta livre de TRF aumentou rapidamente sintomas depressivos em adultos saudáveis e os suscetíveis à depressão (Wong, 2018).

Segundo Lieberman *et al* (2016), em estudo com aproximadamente 30 mil indivíduos adultos foi observado uma correlação inversa entre o consumo de triptofano e sinais de depressão. Como instrumento de coleta de dados, os autores utilizaram o “Self-Reporting Questionnaire” do “National Health and Nutrition Examination Survey” (Nhanes, 2001–2012). A partir do questionário, foi estabelecido um escore onde 1 = sem depressão e 5= depressão severa. Ainda, houve uma correlação positiva com o tempo de duração do sono (Lieberman *et al.*, 2016).

Mas, para ocorrer todo o caminho bioquímico do TRP para 5-HT, a via depende não somente da disponibilidade de TRP no plasma, mas da razão entre TRP plasmático e outros aminoácidos neutros de cadeia lateral ramificada, L-leucina, L-isoleucina e L-valina (Le Floc'h *et al.*, 2011). Entre os AAs competidores, o que apresenta a menor concentração plasmática é o TRP, pois dos 20 aminoácidos que constituem as proteínas, é o menos abundante na dieta, sendo estimado que a proporção entre ele e os aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, no plasma, seja de 1:100. Por isso, apenas uma pequena parcela do TRP consegue atravessar a BHE (Rossie Tirapegui, 2004). Assim, o resultado é uma baixa produção de serotonina em virtude da baixa disponibilidade do TRP, em comparação aos outros aminoácidos (Póvoa *et al.*, 2005). Para que a síntese de 5-HT cerebral seja aumentada, é necessário um favorecimento da captação de triptofano livre, em relação aos seus competidores (Rossie Tirapegui, 2005). Outra condição importante para obter-se um melhor nível de TRP no SNC é a associação ao carboidrato. Este, por sua vez, estimula a passagem do TRP pela BHE, favorecendo a relação TRP/ aminoácidos neutros de cadeia lateral ramificada (Hudson *et al.*, 2007).

3 JUSTIFICATIVA

Há um crescente número de estudos que relacionam alterações no sistema nervoso e consumo alimentar. Nesse sentido, a alimentação comporta-se como fator que contribui para a manutenção do estado de saúde. Evidências indicam que o aumento dos níveis de serotonina cerebral, a partir da ingestão de determinados nutrientes, apresenta impacto sobre o humor. (Mazzini *et al.*, 2013). Porém, o impacto do padrão alimentar, especificamente, a o consumo de triptofano, aminoácidos de cadeia lateral ramificada, carboidratos e lipídeos, sobre a eficácia dos antidepressivos em transtornos de ansiedade ainda não foi estudado, o que torna relevante o presente estudo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar o potencial efeito da associação de aspectos da dieta, especialmente o consumo de triptofano, e o tratamento farmacológico sobre os sintomas ansiosos em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

4.2 Objetivos Específicos

- a) Determinar e comparar o conteúdo do aminoácido aromático, triptofano, e de aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, na dieta de respondedores e não respondedores ao tratamento do transtorno de ansiedade com antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, a fluoxetina.
- b) Comparar a resposta ao tratamento associado aos níveis de consumo dos macronutrientes, carboidratos e lipídeos.

5 HIPÓTESE

Considerando as informações acima, acredita-se que componentes da dieta, mais especificamente, consumo de triptofano, apresentaria impacto sob a resposta dos sintomas ansiosos em associação com o tratamento farmacológico com a Fluoxetina, um ISRS.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é parte do projeto guarda-chuva intitulado “Associação entre Aspectos Neurocognitivos, Atencionais e Antropométricos com o Comportamento Alimentar em indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada”, um estudo transversal, sob coordenação da profa. Gisele Gus Manfro, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob número 16-0552 (N0 CAAE: 61336416000005327). O orçamento foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) – HCPA.

Seu recrutamento ocorreu por meio da divulgação de um projeto de intervenção na mídia e no ambulatório do Programa de Transtornos de Ansiedade (PROTAN) do HCPA.

Pacientes com outros diagnósticos de transtornos mentais nos últimos 6 meses, pacientes com deficiência intelectual e transtorno alimentar foram excluídos do estudo.

Foram avaliadas variáveis como gravidade dos sintomas ansiosos pela escala *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)* e ingestão dietética através do Questionário de Frequência Alimentar (QFA). Após a seleção, os 64 pacientes, provenientes da comunidade, foram divididos em três grupos de intervenção: grupo qualidade de vida, *mindfulness* e tratamento farmacológico.

6.1 Avaliação do Consumo Alimentar Habitual

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) é uma ferramenta de avaliação da ingestão dietética, amplamente utilizado devido a sua grande importância em estudos epidemiológicos, que relacionam a dieta com a ocorrência de doenças crônicas (Zanolla, 2009).

De forma geral, este método preconiza a medição da exposição e sua relação com o tempo, que tem como objetivo, conhecer o consumo habitual de alimentos por um grupo populacional e, por este motivo, a estrutura deste instrumento contempla o registro da frequência de consumo de alimentos em unidades de tempo.

6.2 Avaliação da Gravidade dos Sintomas Ansiosos

A equipe da Profa. Gisele Gus Manfro que realizou a avaliação dos sintomas ansiosos tanto na primeira quanto na oitava semana, período em que os pacientes foram submetidos ao tratamento com fluoxetina. Após este período, foram classificados como responsáveis e não responsáveis ao tratamento.

A HAM-A, Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton é uma ferramenta de entrevista clínica com 14 itens de sintomas de ansiedade psíquica e somática. É uma escala amplamente utilizada e bem validada, desenvolvida para quantificar a gravidade dos sintomas de ansiedade, preenchida pelo avaliador (Shearet al., 2001). Esta escala, embora avalie um grande conjunto de sintomas comuns a outros transtornos de ansiedade, é mais frequentemente usada para avaliar a gravidade do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)(Bruss et al., 1994). A HAM-A corresponde o principal instrumento de desfecho na maioria dos estudos de tratamento desse transtorno (Shearet al., 2001).

6.3 Delineamento e População do Estudo

O presente estudo trata-se de um estudo piloto, transversal, não controlado. Foram analisados os dados de vinte e um pacientes (n=21), de ambos os sexos, com idade ≥ 19 anos, diagnóstico de TAG e em uso de fluoxetina.

Para isso, como critério de exclusão, os demais grupos do estudo original foram dispensados, restando somente os pacientes com TAG em tratamento farmacológico.

A parcela de triptofano presente em cada alimento foi quantificada conforme os dados fornecidos pelo USDA Food Composition Databases e a Tabela Brasileira de Composição Química dos Alimentos (TACO) (USDA, 2007; TACO, 2011).

6.4 Composição dos Alimentos

O conhecimento sobre composição dos alimentos consumidos é fundamental para a avaliação da ingestão de nutrientes de indivíduos ou populações. Por meio dele, são fornecidos subsídios para estudar a relação entre a dieta e os riscos de doenças, por exemplo (TACO, 2011).

Assim como o USDA *Food Composition Databases*, a referência brasileira de composição dos alimentos é bastante utilizada na prática clínica, porém, não apresenta muitas informações com relação aos aminoácidos essenciais (USDA, 2017). Por este motivo, primordialmente foram utilizados dados do banco americano. Todavia, esta fonte não apresenta dados de alimentos típicos do Brasil, tornando necessária a utilização da segunda fonte (TACO, 2011).

6.5 Análise de Dados

Os dados coletados foram inseridos em planilha Excel, com dupla digitação e uso de procedimento para validação. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão e analisados estatisticamente pelo Teste T de *Student*, comparando respondedores e não respondedores ao tratamento com a fluoxetina.

7 RESULTADOS

A população de indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada incluída nesse estudo se constituiu de 20 mulheres (95,2%) e somente 1 homem (4,8%), com média de idade de 31,88 anos ($\pm 11,8$). Dos 21 pacientes do estudo, somente 4 não responderam ao tratamento com fluoxetina. Conforme avaliação do grupo da profa. Gisele Manfro, o grupo responsivo apresentou diferença significativa na diminuição da Escala HAM-A de pós o tratamento ($p = 0,001$). A tabela 1 apresenta os dados gerais dos pacientes.

Tabela 1: Descrição dos Pacientes do Estudo

	Responsivos		Não-Responsivos	
	Média	DP	Media	DP
Idade	33,76	8,79	30,00	14,94
HAM-A (Pré-tto)	27,18	7,87	24,50	6,36
HAM-A (Pós-tto)	11,94	7,33	32,50	0,71
Diferença HAM-A	15,24	9,74	-4,00	5,66

*Test T de Student

Fonte: Autor

A composição da dieta influencia o caminho do triptofano desde a absorção à chegada ao cérebro para conversão em serotonina. Fatores como os lipídeos ingeridos podem modificar a ligação TRF com sua proteína carreadora e a condução ao sistema nervoso central (Le Floc'h et al., 2011). Outro fator limitante é a competição do TRF com outros aminoácidos por um transportador na BHE.

Nessa sentido, para verificar a existência de associação entre a dieta dos pacientes e a resposta ao tratamento, o consumo habitual foi avaliado. A tabela 2 demonstra as características observadas:

Tabela 2 - características da dieta dos pacientes

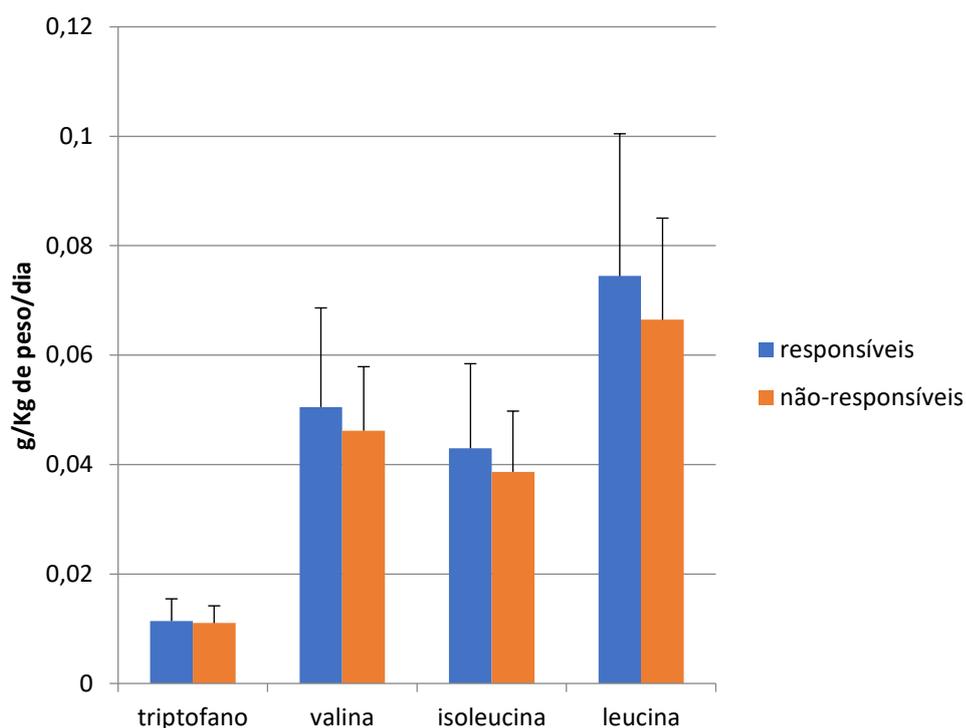
	Responsivos		Não-Responsivos		Valores de p
	Média	DP	Média	DP	
TRF	0,011	0,004	0,012	0,003	0,86
CHO	5,650	3,049	4,248	0,878	0,38
LIPÍDEO	0,885	0,497	1,077	0,389	0,48
VALINA	0,051	0,018	0,046	0,012	0,66
ISOLEUCINA	0,043	0,015	0,039	0,011	0,61
LEUCINA	0,074	0,026	0,066	0,019	0,57
RZ CHO/LIP	6,673	2,561	4,411	1,866	0,12
RZ CHO/TRP	483,289	160,116	395,522	89,225	0,31

*Test T de Student

Fonte: Autor

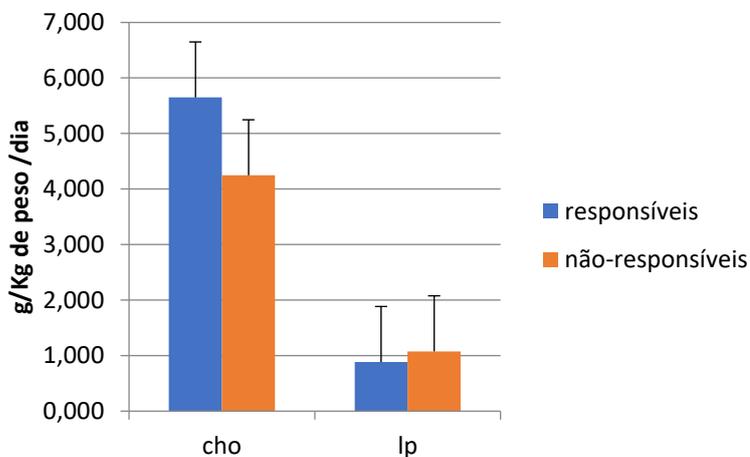
Ao verificar o consumo de triptofano e de aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, foi possível observar que não houve diferença entre respondedores e não respondedores à fluoxetina no tratamento da TAG (Figura 6).

Figura 6 - Conteúdo de aminoácido aromático, triptofano, e de aminoácidos de cadeia lateral ramificada, leucina, valina e isoleucina, na dieta de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, fluoxetina.



Quando avaliado o consumo de carboidratos entre os participantes, foi observado um menor consumo de macronutriente em pacientes não respondentes em cerca de 25%, porém não houve diferença estatística (Fig. 7, $p=0,12$). Também não houve diferença no consumo de lipídios (Fig. 7). É importante lembrar que o número de indivíduos estudados neste trabalho é pequeno.

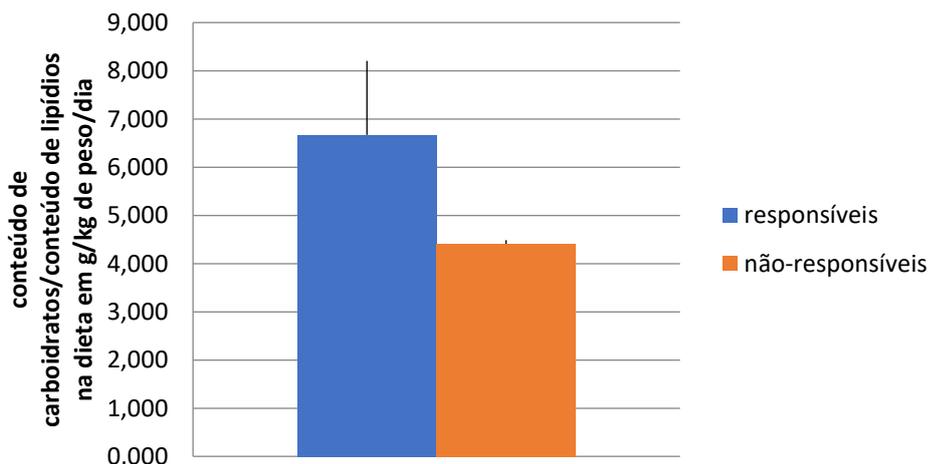
Figura 7 – Conteúdo dietético de carboidratos e lipídios de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, fluoxetina.



Para um melhor entendimento do consumo alimentar, a razão entre os parâmetros analisados foi calculada.

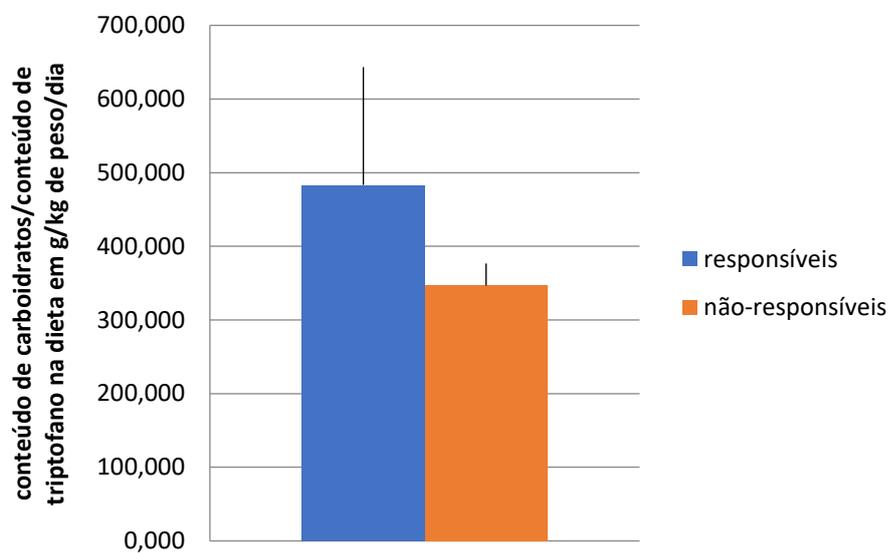
Houve uma tendência ao consumo maior de carboidratos em relação ao de lipídios, em pacientes que responderam ao tratamento com fluoxetina (Fig. 8, $p=0,08$).

Figura 8 – Razão entre a ingestão de carboidratos e de lipídios de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, fluoxetina.



Outrossim, curiosamente, houve uma maior razão entre o consumo de carboidratos em relação ao de triptofano, em pacientes que responderam ao tratamento com fluoxetina (Fig. 9, $p=0,004$).

Figura 9 - Razão entre o consumo de carboidratos e de triptofano de respondedores e não respondedores ao tratamento com antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, fluoxetina.



8 DISCUSSÃO

Dos 21 pacientes do estudo, 80,95% foram responsivos ao tratamento, obtendo melhora dos sintomas segundo a HAM-A, em média de $15,24 \pm 9,74$ pontos. Corroborando com este trabalho, Liu *et al.* (2011), num estudo controlado, onde 30 indivíduos com TAG e em tratamento com fluoxetina por 8 semanas, os escores da HAM-A diminuíram de $25,0 \pm 4,16$ para $8,28 \pm 3,65$ pontos após o tratamento de 20-40 mg de fluoxetina e tendo como taxa de resposta de 73,3% para fluoxetina (Liu *et al.*, 2011). Nossos resultados estão de acordo com recente meta-análise concluindo que a fluoxetina é um fármaco eficiente na diminuição de parâmetros de ansiedade (Baldwin, 2011). Este trabalho indica que fluoxetina tem uma maior probabilidade de ser o tratamento eficaz (probabilidade 62,9%) (Baldwin, 2011). Evidências sugerem que existe variação entre sexo em relação à resposta a fluoxetina, onde as mulheres apresentam uma resposta significativamente pior em comparação com homens, medida pela Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) (Baldwin, 2011).

Embora haja limitações no nosso trabalho, como o número de participantes e este ser predominantemente do sexo feminino; de uma maneira geral, homens e mulheres com diagnóstico de ansiedade exibem consumo alimentar diferente em comparação com os menos ansiosos (Salehi-Abargouei *et al.*, 2018). Nossos dados sugerem que a hipótese de que o consumo de triptofano esteja envolvido com o efeito ansiolítico dos ISRS, especificamente a fluoxetina. Ainda, não encontramos diferenças entre os valores de consumo de carboidratos, lipídios e aminoácidos de cadeia ramificada.

É interessante comentar que todos os pacientes superaram as recomendações de ingestão diária de triptofano, uma vez que a “Adequate Intake” (AI)” é de 5-6 mg/kg/dia, e as médias observadas foram de 11 e 12 mg/kg/dia (Tabela 2 e Fig. 6), respectivamente, de respondedores e não-respondedores ao tratamento. É possível que este dado tenha criado um viés de detecção e o impacto de menor consumo de triptofano ocorra em pacientes onde a dieta não extrapole entre 2-3 vezes os preconizados pelas recomendações.

Esse trabalho trouxe uma nova perspectiva em relação ao consumo alimentar dos pacientes, uma vez que os não respondedores consumiram cerca de 25% menos carboidratos na dieta do que os respondedores, embora não haja diferença significativa (Fig. 7), houve um grande impacto na razão de consumo de carboidratos tanto com o consumo de lipídios (Fig. 8), quanto com o de triptofano (Fig. 9), o que pode demonstrar que o envolvimento do consumo alimentar e da proporção dos nutrientes sobre as respostas ao tratamento.

É possível inferir que o consumo de carboidratos possa estar envolvido com a síntese de serotonina no encéfalo, uma vez que a insulina liberada pelo consumo de carboidratos pode estimular a captação dos aminoácidos neutros de cadeia lateral ramificada pelas células musculares, os que competiriam com o triptofano no sistema de transporte na barreira hematoencefálica, favorecendo a razão triptofano/ aminoácidos neutros de cadeia lateral ramificada (Hudson *et al.*, 2007).

Os carboidratos parecem estar envolvidos de forma diferente aos transtornos psiquiátricos. Será interessante ter como perspectivas, avaliar com maiores detalhes, por exemplo, índice e carga glicêmicos, os tipos de carboidratos, se digeríveis, não digeríveis, no contexto deste trabalho. De fato, Gangwisch *et al.* (2015) demonstraram que alimentos com açúcar adicionado, não carboidrato total, estão associados a uma maior incidência de depressão. Os autores sugerem que o alto índice

glicêmico destes alimentos estão envolvidos. Ainda um maior consumo de lactose, um carboidrato com baixo índice glicêmico, foi associado a menor índice de depressão. Assim, a relação entre o consumo de carboidratos e depressão é bidirecional, dependendo das características destes macronutrientes.

Nossos resultados sugerem que o consumo alimentar, especificamente de carboidratos, pode impactar na resposta ao tratamento com ISRS.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado neste estudo, mesmo com as limitações, podemos sugerir que não foram encontradas diferenças no consumo de lipídios, triptofano e aminoácidos de cadeia lateral ramificada, contudo as proporções de consumo com a de carboidratos parece influenciar a resposta à fluoxetina em pacientes com diagnóstico de ansiedade.

Futuros estudos podem explorar alterações no consumo alimentar após o tratamento medicamentoso crônico com ISRS. Este trabalho demonstra a importância de uma equipe multidisciplinar que vise melhorar a qualidade de vida e assegure o bem estar dos pacientes.

REFERÊNCIA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM 5. trad. M. I. C. Nascimento. 5º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANDREESCU, C. et al. Brain structural changes in late-life generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, v. 268, p. 15-21, Oct 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28837828>>. Acessado em: 15 de março de 2018.

ANXIETY AND DEPRESSION ASSOCIATION OF AMERICA (ADAA). Clinical Practice Review for GAD. Texas: 2015. Disponível em: <<https://adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-gad>>. Acessado em: 10 de Janeiro de 2018.

ARAÚJO, Neuraci Gonçalves de. Fobia Específica: Passo a passo de uma Intervenção bem-sucedida. *Revista Brasileira de Terapia Cognitiva*. Rio de Janeiro, v.7, dez. 2011.

BALDWIN, D. S. et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *Drug treatment for generalised anxiety disorder*. 2011;342:d1199

BALDWIN, D. S. et al. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry*, v. 13, n. 7, p. 510-6, Oct 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059936>>. Acessado em 18 de janeiro de 2018.

BEST, J.; Nijhout, H. F.; Reed, M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. In: *Theoretical Biology and Medical Modelling*. Columbus, OH: 2010

BRASIL. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resultados 2009. Brasília. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/relatorio_2009.pdf>. Acesso em: 10 de abril de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria/SVS nº344, de 12 de maio de 1998. Lista - C1 - Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial.

CABALLERO, LA et al. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Drug Discovery Case History*. UK:2014

CRAIGHEAD, Edward W.; MIKLOWITZ, David J., CRAIGHEAD, Linda W. *Psychopharmacology: history, theory and diagnosis for clinical*. United States of America, 2008.

CURRAN, K.P. Serotonin circuits and anxiety: what can invertebrates teach us? *InvertNeurosci*. 2012 Dec; 12(2): 81–92. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505513/>>. Acessado em: 20 de março de 2018.

De SOUSA, Diogo Araújo et al . Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. *Aval. psicol.*, v. 12, n. 3, dez. 2013 . Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712013000300015&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em: 11 de janeiro de 2017.

DAVISON KM, Kaplan BJ. Food intake and blood cholesterol levels of community-based adults with mood disorders. *BMC Psychiatry*. 2012;12

E. EPEL, R. Lapidus, B. McEwen, K. Brownell Stress may add bite to appetite in women: A laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 2001.

FEIJÓ, F. M; Bertolucci, M. C.; Reis, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras. Porto Alegre, BR*: 2011.

GABBARD, Glen O. *Psiquiatria Psicodinâmica na Prática Clínica*. 5º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

GAUTAM, S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). *Indian J Psychiatry*. Jan, 2017.

GIBSON, EL, Vargas, K, Hogan, E et al. Effects of acute treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate on plasma amino acids, mood and emotional functioning in older women. *Psychopharmacology* 231, 2014.

GIBSON, E. L. Tryptophan supplementation and serotonin function: Genetic variations in behavioural effects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1-15, 2018.

JOHANSEN, JP et al. Molecular Mechanisms of Fear Learning and Memory. In *CellPress*. vol 147. Nov 11, 2011.

KALUŻNA-CZAPLIŃSKA, J, et al. How important is tryptophan in human health? In: *Crit Rev Food Sci Nutr*. Aug 2017.

KAMPOV-POLEVOY, A.B. Alterman, E. Khalitov, J.C. Garbutt. Sweet preference predicts mood altering effect of and impaired control over eating sweet foods *Eating Behaviors*, 7 pp. 181-187; Zellner et al., 2006

KAPLAN, H.I. e Sadock, B.J. *Compêndio de Psiquiatria*. Trad. Dayse Batista. 11° Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KATZUNG, B. G., Anthony J. *Basic and Clinical Pharmacology*, 13th ed. McGraw-Hill Medical, San Francisco, USA: 2014.

KESSLER RC, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. Jun, 2005.

KESSLER RC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. Oct, 2007.

KESSLER RC, et al. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *PsycholMed*, v. 38, n. 3, p. 365-74, Mar 2008. ISSN 0033-2917. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047766>>.

LAUER JW, et al. Observations on schizo-phrenic patients after iproniazid and tryptophan. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1958;80:122–30.

LE FLOCH, N.; Otten, W.; Merlot, E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*, v. 41, p. 1195-1205, 2011.

LIUC et al. GPR139, an orphan receptor highly enriched in the habenula and septum, is activated by the essential amino acids L-tryptophan and L-phenylalanine. *Mol. Pharmacol*. 2017.

Liu ZQ, Shu Y, Huang SL, Wang LS, He N, Zhou HH. Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(1):85–90

MAKOVAC, E. et al. Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder. *Biol Psychiatry*, v. 80, n. 10, p. 786-795, Nov 2016. ISSN 1873-2402. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682467>>. Acessado em: 10 de agosto de 2017

MANDRIOLI, R.; Fori, G. C.; Raggi, M. Fluoxetine Metabolism and Pharmacological Interactions: The Role of Cytochrome P450. *Current Drug Metabolism*, 7, 127-133: 2006 doi:10.2174/138920006775541561#sthash.mqmaGoqv.dpuf

MARTINS, A. C. C. L. Determinação de Precursores da Serotonina- Triptofano e 5-hidroxitriptofano - em café por CLAE-Par iônico. Belo Horizonte: 2008. Disponível em:

<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/MBSA-7JZM6L/200800716_disserta__o_final.pdf?sequence=1> Acessado em: 01 de Maio de 2018.

MATHEW S. J.; Price R. B.; Charney D.S. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. In: Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2008.

MATTHES, S. e Bader, M. Peripheral Serotonin Synthesis as a New Drug Target. In: Trends in Pharmacological Sciences, 2018.

NASCIMENTO, Cristhiane Luiza Furquim do et al. Ampliando o Conhecimento sobre o Transtorno de Ansiedade Generalizada. Taubaté: 2003.

National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 28.1 Depression in children and young people, 2015.

NEPA - UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição Química de Alimentos. 4º Ed. Campinas: 2011

NICHOLS, D. E., Nichols, C. D. Serotonin Receptors. Chem. Rev. Vol 108. Atlanta, 2008.

PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. Rev. Nutr. Campinas: 2006.

PALEGO, L., Betti, L., Rossi, A., and Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. Journal of Amino Acids. 2016.

PETERS J. C. Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. Avances in Experimental Medicine and Biology, v.294, p.345–58, 1991.

PINNA G, et al. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(1):24–30.

PÓVOA, H.; AYER, L.; CALLEGARO, J. Nutrição cerebral. Rio Janeiro: Objetiva, 2005.

RAMOS, Renato Teodoro. Transtornos de Ansiedade. RBM, Revista Brasileira de Medicina. nov. 2009.

RICHARD, D. M., et al. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. Int J Tryptophan Res. 2009.

ROSSI L.; Tirapegui, J. Implicações do Sistema Serotoninérgico no Exercício Físico. ArqBrasEndocrinolMetabvol 48 n° 2 Abril 2004.

ROSSI, L.; Tirapegui, J. Serotonina e neuromodulação alimentar. Nutrição em Pauta. ano 13, n. 72, p. 36-40, 2005.

SADOCK, B. I., Sadok, V. A. Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica (9ª ed.). Porto Alegre: Artmed, 2007.

SAGER, J.E. et al. Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug-drug interactions: in vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4. ClinPharmacolTher, 2014.

SANCHEZ, C., E. H. Reines and S. A. Montgomery. "A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike?" International Clinical Psychopharmacology, 2014.

SALEHI-ABARGOUEI, A. et al. Do patterns of nutrient intake predict self-reported anxiety, depression and psychological distress in adults? SEPAHAN study. ClinNutr. 2018 Feb 21.pii: S0261-5614(18)30065-7

SIDRANSKY, H. Tryptophan: Biochemical and Health Implications. CRC Press, Boca Raton, FL. 2002.

TRIVED, MH, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006;354:1243–52.

USDA (United States Department of Agriculture). FoodCompositionDatabases. USA, 2007 Disponível em: <<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>>. Acessado em: 02 de dezembro de 2017.

VASCONCELOS, A. da S., COSTA, C.; BARBOSA, L. N. F. Do transtorno de ansiedade ao Câncer. Revista SBPH, 2008.

VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. Fundamentos de bioquímica. Porto Alegre: ArtMed, 2000.

WITTCHEN H. U., Zhao S., Kessler R. C., Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. Maio, 1994.

WITTCHEN H. U, Kessler R. C, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. J Clin Psychiatry. 2002.

WONG, D., Bymaster, F., Engleman, E. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication *Life Sciences*, 1995.

WONG, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005.

Wong JWY et, al. Effects of Dietary Acute Tryptophan Depletion (ATD) on NPY Serum Levels in Healthy Adult Humans Whilst Controlling for Methionine Supply-A Pilot Study. *Nutrients*. vol. 10.2018. Disponível em; <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986474/pdf/nutrients-10-00594.pdf>> Acessado em: 01 de Junho de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International classification of diseases (ICD-10) Geneva: World Health Organization; 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, Switzerland 2017.

WURTMAN R, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Reviews*, 1981.

YOUNG SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20:313–23

ZAINAL, N. H.; NEWMAN, M. G. Executive function and other cognitive deficits are distal risk factors of generalized anxiety disorder 9 years later. *PsycholMed*, p. 1-9, Dec 2017. ISSN 1469-8978. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224581>>. Acessado em: 20 de abril de 2018

ZELLNER D.A., S. Loaiza, Z. Gonzalez, J. Pita, J. Morales, D. Pecora, et al. Food selection changes under stress *Physiology & Behavior*, 2006