

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Curso de Nutrição

Giulianne Moura de Siqueira Kirchke

**O EFEITO DA DIETA NA MODULAÇÃO INTESTINAL COMO PREVENÇÃO E
TRATAMENTO COADJUVANTE DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Porto Alegre
2024

Giulianne Moura de Siqueira Kirchke

**O EFEITO DA DIETA NA MODULAÇÃO INTESTINAL COMO TRATAMENTO
COADJUVANTE DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de bacharela em Nutrição
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Luft

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Moura de Siqueira Kirchke, Giulianne
O efeito da dieta na modulação intestinal como
tratamento coadjuvante de ansiedade e depressão /
Giulianne Moura de Siqueira Kirchke. -- 2024.
50 f.
Orientadora: Vivian Luft.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. Microbiota intestinal. 2. ansiedade. 3.
depressão. 4. eixo intestino-cérebro. 5. disbiose. I.
Luft, Vivian, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Giulianne Moura de Siqueira Kirchke

**O EFEITO DA DIETA NA MODULAÇÃO INTESTINAL COMO TRATAMENTO
COADJUVANTE DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de bacharela em Nutrição
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Luft

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Mestra Isadora Jardim de Almeida

Mestra Tássia Rolim Camargo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a Deus, cuja orientação constante me guiou ao longo destes anos de estudo, ajudando-me a encontrar minha vocação profissional mesmo diante das incertezas que surgiram ao longo do caminho. À minha família, especialmente à minha querida avó, Jacira Siqueira, que sempre esteve presente para tornar minha jornada mais suave. Agradeço profundamente ao meu noivo, Willian Garcia, por seu apoio inabalável durante a transição de cursos na faculdade e por estar ao meu lado em todos os momentos desafiadores que enfrentei. Por fim, mas não menos importante, expresso minha gratidão à minha orientadora, Vivian Luft, por tornar o processo de escrita mais acessível e agradável, e a todos os professores da UFRGS que compartilharam seus conhecimentos e experiências comigo ao longo dessa trajetória.

RESUMO

O presente trabalho investigou os mecanismos subjacentes à ansiedade e depressão. Dessa forma, buscou-se destacar o papel da microbiota intestinal e sua interação com a dieta como tratamento coadjuvante em ansiedade e depressão. Os descritores utilizados para a revisão bibliográfica incluíram ("depression" OR "anxiety" OR "anxiety disorder" OR "depressive disorder" OR "depressive symptoms" OR "anxiety symptoms") AND ("diet" OR "Ultra-Processed Food" OR "mediterranean diet" OR "probiotics" OR "prebiotics" OR "gut microbiota" OR "gut-brain axis"). Os resultados destacaram a importância da comunicação intestino-cérebro, evidenciando como a microbiota intestinal pode influenciar diretamente a saúde mental através da modulação da inflamação, estresse oxidativo e metabolismo de neurotransmissores. Foi observado que a disbiose, ou desequilíbrio na microbiota, associada a dietas inadequadas, pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos mentais. Por outro lado, padrões alimentares ricos em nutrientes essenciais, como vitaminas, minerais e aminoácidos, foram associados a uma menor prevalência desses transtornos. A dieta anti-inflamatória e a dieta mediterrânea foram identificadas como potenciais intervenções dietéticas para melhorar os sintomas de ansiedade e depressão, devido ao seu impacto na microbiota intestinal. No entanto, a falta de um padrão único de dieta e de uma cepa probiótica universalmente eficaz ressaltou a importância da individualidade na formulação de planos nutricionais. Concluiu-se que a modulação intestinal pode representar uma abordagem relevante no tratamento coadjuvante desses transtornos, o que traz destaque para a complexa interação entre microbiota intestinal, dieta e saúde mental, além de enfatizar a necessidade de uma abordagem personalizada para maximizar os benefícios terapêuticos. Mais ensaios clínicos randomizados são ainda necessários para avaliar o impacto de intervenções dietéticas sobre sintomas de saúde mental.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Dieta. Ansiedade. Depressão. Eixo intestino-cérebro.

ABSTRACT

This study investigated the underlying mechanisms of anxiety and depression. Thus, it sought to highlight the role of the intestinal microbiota and its interaction with diet as an adjuvant treatment for anxiety and depression. The descriptors used for the literature review included ("depression" OR "anxiety" OR "anxiety disorder" OR "depressive disorder" OR "depressive symptoms" OR "anxiety symptoms") AND ("diet" OR "Ultra-Processed Food" OR "Mediterranean diet" OR "probiotics" OR "prebiotics" OR "gut microbiota" OR "gut-brain axis"). The results emphasized the importance of gut-brain communication, showing how intestinal microbiota can directly influence mental health through modulation of inflammation, oxidative stress, and neurotransmitter metabolism. Recent studies have shown that when there is an imbalance in the microbiota, which is known as dysbiosis, due to inadequate diets, it may lead to the development of mental disorders. On the other hand, dietary patterns rich in essential nutrients, such as vitamins, minerals, and amino acids, were associated with a lower prevalence of these disorders. The anti-inflammatory diet and the Mediterranean diet were identified as potential dietary interventions to improve anxiety and depression symptoms due to their impact on intestinal microbiota. However, the lack of a single dietary pattern and a universally effective probiotic strain highlighted the importance of individuality in formulating nutritional plans. It has been determined that adjusting gut health could be an effective way of treating certain disorders. This underscores the intricate relationship between intestinal microbiota, diet, and mental health. A customized approach is necessary to ensure that the full range of therapeutic benefits can be achieved. Additional randomized clinical trials are necessary to evaluate the effects of dietary interventions on mental health symptoms.

Keywords: Intestinal microbiota. Diet. Anxiety. Depression. Gut-brain axis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	9
3 OBJETIVO	9
4 MÉTODO	9
5 REVISÃO DA LITERATURA	10
5.1 DEPRESSÃO E ANSIEDADE	10
5.1.1 Inflamação	14
5.1.2 Estresse oxidativo	14
5.1.3 Microbiota intestinal	15
5.1.4 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)	16
5.1.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)	16
5.1.6 Metabolismo do triptofano-quinurenina	17
5.1.7 Disfunção mitocondrial	17
5.1.8 Epigenética	17
5.1.9 Obesidade	18
5.2 MODULAÇÃO INTESTINAL	18
5.2.1 Eixo Intestino-Cérebro	19
5.2.2 Microbiota Intestinal	21
5.2.3 Probióticos e Prebióticos	23
5.2.4 Dieta	26
6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade e a depressão, consideradas sérios problemas de saúde pública, têm apresentado um aumento constante, o qual pôde ser evidenciado, sobretudo, durante eventos como na pandemia da COVID-19 (Who, 2022). Estudos indicam que ambas as condições podem estar associadas à disbiose, sendo esta uma alteração na comunidade bacteriana intestinal (Simpson, 2021). Além disso, a disfunção da microbiota tem sido relacionada a diversas condições físicas e mentais, com alterações que envolvem desde distúrbios gastrointestinais até transtornos de saúde mental mais graves, como a depressão e a ansiedade (REIS; ILARDI; PUNT, 2018).

Os transtornos de ansiedade, que abrangem agorafobia, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobia social, entre outros, impactam significativamente na qualidade de vida, uma vez que interferem nas atividades diárias dos indivíduos (Castillo *et al.*, 2000). Da mesma forma, a depressão que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo trata-se de uma condição incapacitante, a qual pode levar um indivíduo a ter ideias suicidas (Moreira *et al.*, 2013).

Apesar dos tratamentos convencionais, como a solicitação de consumo de antidepressivos ou a frequência em terapias psicológicas, uma parcela considerável de pacientes demonstra não responder satisfatoriamente aos procedimentos citados ou sofre com efeitos colaterais dessas terapias. Ademais, o uso de medicamentos pode resultar em efeitos adversos, o que resulta em uma baixa adesão do paciente ao remédio específico, o que pode comprometer a eficácia deste. Assim, destaca-se a necessidade de explorar alternativas terapêuticas complementares (Rush *et al.* 2006).

A conexão entre o microbiota intestinal e o cérebro, denominada eixo intestino-cérebro, desencadeia uma comunicação direta e influencia várias funções neurológicas, inclusive o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos graves. A microbiota intestinal é responsável pela produção de substâncias, como neurotransmissores e ácidos graxos de cadeia curta, que desempenham um papel fundamental na regulação do humor e das funções cognitivas (LACH; DINAN; CRYAN, 2018).

Nesse caso, a dieta desempenha um papel crucial na modulação da microbiota intestinal. Por exemplo, uma dieta rica em fibras favorece a produção de butirato, um ácido graxo de cadeia curta associado à prevenção e tratamento de doenças metabólicas e neurodegenerativas. Por outro lado, uma dieta rica em gorduras e proteína animal pode contribuir para uma possível disbiose, além de poder ocasionar em um aumento na inflamação local, afetando a permeabilidade intestinal (Nucci *et al.*, 2020).

O impacto da dieta na saúde mental, por meio da influência na microbiota intestinal, é um elemento crucial no contexto da prevenção e tratamento da depressão e ansiedade. Essa compreensão pode abrir portas para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar mental dos afetados por essas condições.

2 JUSTIFICATIVA

A influência da dieta na modulação da microbiota intestinal e sua relação com transtornos de ansiedade e depressão é um tema de importância na área da saúde mental. Com o crescente número de casos de ansiedade e depressão, é importante investigar abordagens alternativas para gerenciar essas condições para que seja possível melhorar a qualidade de vida dos afetados.

Além disso, vale ressaltar que, embora existam estudos que abordem de forma isolada os impactos dos probióticos, dieta e microbiota na ansiedade e depressão e dos avanços no tratamento farmacológico, os mecanismos envolvidos de maneira sistêmica são poucos explorados, havendo escassez de estudos que relacionem o impacto da dieta na mudança da microbiota e sua relação com ansiedade e depressão

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre a influência da dieta na modulação da microbiota intestinal e sua relação com os transtornos de ansiedade e depressão, buscando fornecer uma compreensão mais aprofundada sobre como a dieta pode desempenhar um papel crucial na regulação do humor e das funções cognitivas, influenciando diretamente a microbiota intestinal.

Além disso, visa contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que considerem a influência da dieta na modulação intestinal como parte integrante do tratamento e prevenção dos transtornos de ansiedade e depressão.

4 MÉTODO

Este trabalho adota a abordagem de revisão de literatura para explorar a relação entre a microbiota intestinal e os sintomas de depressão e ansiedade. A busca por artigos foi realizada nas plataformas online de dados, incluindo Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Embase. Os descritores utilizados para a pesquisa foram selecionados com base na temática, utilizando os seguintes descritores: ("depression") OR ("anxiety") OR ("anxiety disorder") OR ("depressive disorder") OR ("depressive symptoms")) OR ("anxiety symptoms") AND ("diet") OR ("Ultra-Processed Food") OR ("mediterranean diet") OR ("probiotics") OR ("prebiotics") OR ("gut microbiota") OR ("gut-brain axis")).

Dada a abrangência do tema proposto, a seleção de artigos priorizou publicações de revisão sistemática, seguidas de outras revisões, publicadas em inglês e/ou português, que abrangessem o período entre os anos de 2013 a 2023. Após a busca inicial, 380 publicações foram identificadas. Durante a fase de avaliação de títulos, 58 artigos foram excluídos por não apresentarem títulos relacionados com o tema e 257 foram excluídos após a avaliação dos resumos, por falta de desfechos associados aos sintomas de ansiedade e depressão ou por abordarem intervenções com alimentos específicos, incluindo suplementação, tendo então 65 artigos revisados.

5 REVISÃO DA LITERATURA

Essa seção visa fornecer uma análise dos principais aspectos relacionados à epidemiologia de transtornos de ansiedade e depressão. Além disso, busca destacar os mecanismos de ação desses transtornos em conexão com padrões alimentares. Subsequentemente, propõe-se fornecer uma compreensão de como a saúde do intestino pode ser um componente crucial na abordagem terapêutica desses transtornos.

5.1 DEPRESSÃO E ANSIEDADE

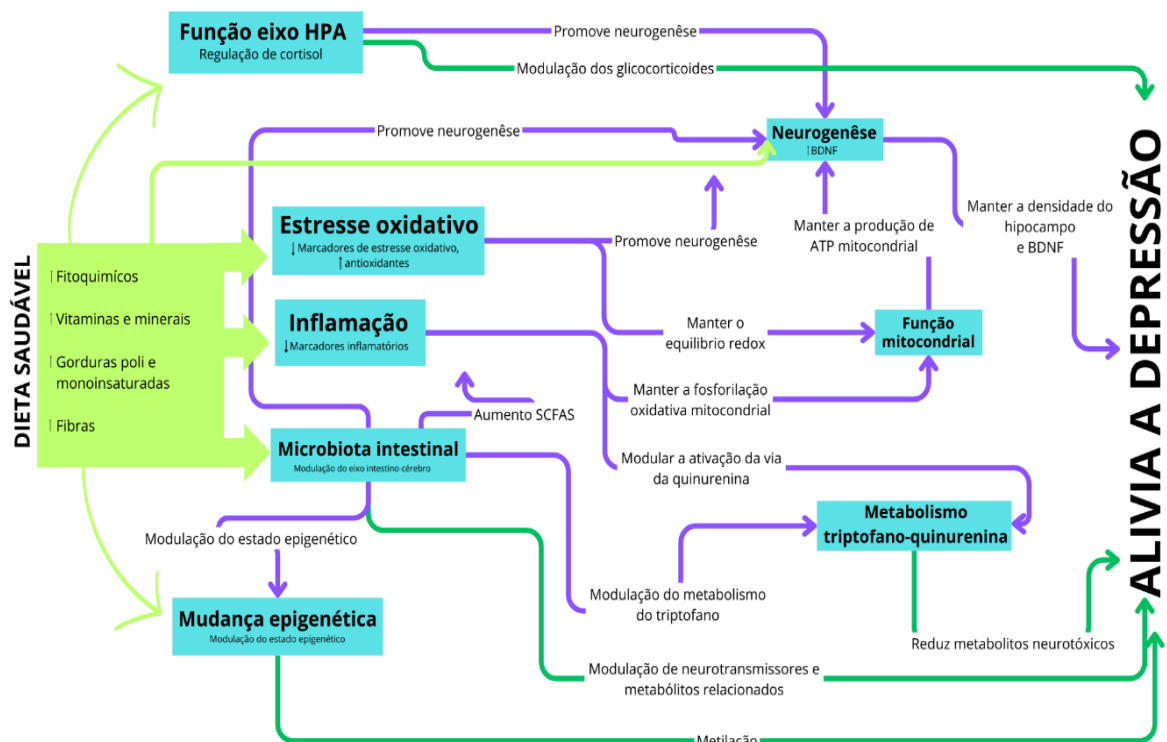
De acordo com a classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), os transtornos mentais classificados como transtornos de ansiedade são agorafobia, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobia social, transtorno de estresse pós traumático e transtorno de ansiedade generalizada. Os transtornos de ansiedade podem prejudicar a qualidade de vida dos indivíduos, além de diminuir a percepção de autonomia dos indivíduos portadores, uma vez que esses podem deixar de realizar suas atividades diárias por medo do acarretamento de crises e sintomas. A ansiedade gera sentimento de medo, tensão ou desconforto causado pela antecipação de perigo, o que deveria levar o ser humano à ação, porém, quando se encontra em um nível exagerado e desproporcional em relação ao estímulo, classifica-se como ansiedade patológica, interferindo na qualidade de vida (Castillo *et al.*, 2000). A depressão, assim como a ansiedade, também interfere na vida diária. Estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo sofrem com esse transtorno, podendo, inclusive, levar a suicídio, sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade de 15 e 29 anos, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2021). Os principais sintomas incluem perda de interesse, crises de choro, variação de humor, insônia, perda de libido, fadiga, apatia, isolamento social, desesperança, pensamentos suicidas e auto-agressão (Moreira *et al.*, 2013).

A causa da depressão e ansiedade é um tema complexo e abrangente, envolvendo fatores ambientais, genéticos e mecanismos fisiopatológicos como inflamação, estresse oxidativo e o estado da microbiota intestinal, todos sugeridos como vias de influência significativas (Marx *et al.*, 2017; Berk *et al.*, 2013).

No que diz respeito aos mecanismos de ação relacionados à alimentação, a complexidade é evidente, uma vez que se entende que a dieta pode impactar diversos aspectos fisiológicos e neurobiológicos envolvidos em transtornos mentais. Isso pode ser evidenciado na Figura 1, logo abaixo. Os padrões alimentares, incluindo a dieta mediterrânea e uma dieta “anti-inflamatória” estão associados a um risco reduzido de depressão em estudos transversais e prospectivos (Lasalle *et al.*, 2018). Existem também dados observacionais que

mostram associações semelhantes para ansiedade (Jacka *et al.*, 2010) e transtorno bipolar (Jacka *et al.*, 2011).

Figura 1 - Interação entre a qualidade da dieta e mecanismos implicados no alívio da depressão.



Fonte: Adaptado de Marx *et al.* (2021).

5.1.1 Inflamação

O papel da inflamação no desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão, tem sido amplamente reconhecido. Cerca de 25% dos pacientes com condições neuropsiquiátricas, incluindo transtornos de humor, apresentam níveis aumentados de inflamação (Bauer; Teixeira, 2018; Osimo *et al.*, 2018).

A inflamação é uma hiperativação do sistema imunológico induzida por diversos fatores, como estresse psicossocial, adversidades no início da vida, sedentarismo e tabagismo. Assim, sabe-se que esses fatores citados são capazes de levar o indivíduo a desenvolver sintomas depressivos e ansiosos (Bauer; Teixeira, 2018). Além disso, as moléculas inflamatórias podem influenciar o metabolismo de neurotransmissores, a função neuroendócrina e a atividade cerebral funcional (Miller; Raison, 2015).

Dessa forma, entende-se que a alimentação é um fator importante, pois uma maior ingestão de alimentos pró-inflamatórios (como carboidratos refinados e gorduras trans) e uma menor ingestão de alimentos anti-inflamatórios e nutrientes (principalmente derivados de alimentos integrais e plantas) aumentam os níveis de inflamação (Firth *et al.*, 2018).

5.1.2 Estresse oxidativo

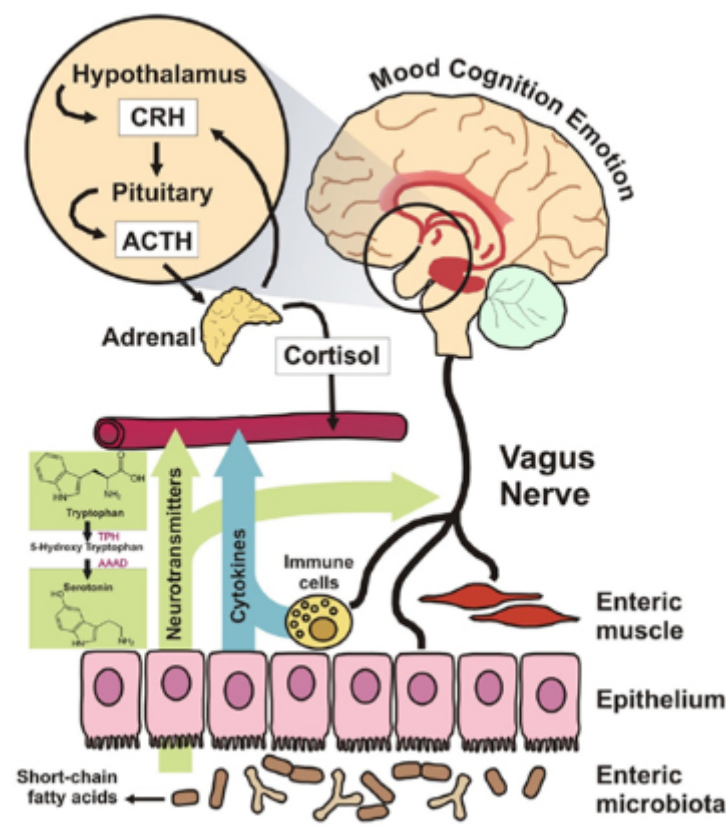
O desequilíbrio entre processos oxidativos e antioxidantes, conhecido como estresse oxidativo, está implicado na lesão celular associada à depressão e ansiedade, sendo esse um marcador importante (Moylan *et al.*, 2014). Marcadores como malondialdeído e 8-F2-isoprostanos são elevados em pessoas com depressão (Liu *et al.*, 2015), enquanto antioxidantes, como ácido ascórbico e alfa tocoferol, podem reduzir esses marcadores (Traber; Stevens, 2011). Além disso, o estresse oxidativo está relacionado à disfunção mitocondrial, à inflamação e às alterações no metabolismo do triptofano. Dietas ricas em nutrientes, que possuem compostos antioxidantes diretos, como polifenóis e vitaminas, têm-se demonstrado capazes de reduzir marcadores de estresse oxidativo (Fernandes *et al.*, 2016; Zhang; Tsao, 2016).

5.1.3 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é um dos primeiros sistemas corporais a interagir com os alimentos e desempenha um papel crucial na regulação de processos fisiológicos relacionados à saúde mental. Modificações na microbiota induzidas pela dieta podem influenciar o comportamento, ocasionando em sintomas de ansiedade e depressão. (Ohland *et al.*, 2013; Jorgensen *et al.*, 2015).

São diversos mecanismos que podem mediar a ligação entre a dieta, a microbiota e a saúde mental, como a produção de compostos produzidos pela fermentação de bactérias, vias neuroativas (neurotransmissores), vias neuronais (via nervo vago), o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e vias imunológicas e endócrinas (Burokas *et al.*, 2017), conforme demonstrado na figura 2.

Figura 2 - Comunicação cérebro-intestino por meio da microbiota



Fonte: Grenham *et al* (2011)

5.1.4 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) regula a produção de glicocorticóides e desempenha um papel na fisiopatologia de distúrbios neuropsiquiátricos. Desregulações no sistema HPA, observadas em mais de 60%

das pessoas com depressão, podem ser mitigadas por intervenções alimentares, como alimentos ricos em polifenóis. Estudos indicam que o chocolate amargo com alto teor de flavonoides pode reduzir significativamente os níveis de cortisol, sugerindo um papel terapêutico para certos componentes dietéticos na regulação do eixo HPA (Tsang *et al.*, 2019).

5.1.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) desempenha um papel crucial na interseção entre dieta, saúde mental e transtornos neuropsiquiátricos (Zainuddin; Thuret, 2012). O BDNF está fortemente envolvido na plasticidade sináptica, promovendo a formação e o fortalecimento de conexões entre neurônios. Essa capacidade é essencial para a aprendizagem e a memória, aspectos fundamentais na regulação do humor e no enfrentamento de condições como ansiedade e depressão (Fanselow; Dong, 2010). Em áreas específicas do cérebro, como o hipocampo, o BDNF estimula a neurogênese, o processo de formação de novos neurônios. Esse fenômeno é crucial para a adaptação do cérebro a estressores, além de poder ter implicações diretas na saúde mental (Anacker; Hein, 2017).

O BDNF é sensível à influência de componentes dietéticos. Dietas ricas em ácidos graxos ômega-3, probióticos, vitaminas e compostos polifenólicos, presentes em alimentos como resveratrol, mirtilos, chá verde e cacau, têm demonstrado modular positivamente os níveis de BDNF. Essa regulação está associada à preservação da neurogênese e à melhoria do desempenho cognitivo (Zainuddin; Thuret, 2012; Savignac *et al.*, 2013; Balanzá-Martínez *et al.*, 2011).

5.1.6 Metabolismo do triptofano-quinurenina

O triptofano, precursor da serotonina, é metabolizado ao longo da via da quinurenina, que pode levar à produção de substâncias neurotóxicas (Russo *et al.*, 2009). Estresse e ativação do sistema imunológico podem desencadear essa cascata metabólica. Intervenções dietéticas, como restrição calórica (Strasser; Berger; Funchs, 2014) e componentes específicos da dieta, como probióticos, resveratrol e chá preto, mostraram modular o metabolismo da quinurenina,

oferecendo uma abordagem dietética potencial para modular a saúde mental (Gostner *et al.*, 2015; Gualdoni *et al.*, 2016).

5.1.7 Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial, caracterizada por fosforilação oxidativa interrompida e produção deficiente de ATP, está associada a sintomas centrais da depressão (Rezin *et al.*, 2008). Dietas ricas em gordura contribuem para essa disfunção, resultando em aumento da produção de radicais livres e inflamação (Ferey *et al.*, 2019). Componentes dietéticos, como ácidos graxos ômega-3, têm sido associados a efeitos benéficos na biogênese mitocondrial e podem preservar a integridade da neurogênese do hipocampo (Cocco *et al.*, 2005; Timmers *et al.*, 2011).

5.1.8 Epigenética

Mecanismos epigenéticos, que controlam a atividade genética sem alterar a sequência do DNA, desempenham um papel na depressão e ansiedade (Li *et al.*, 2019). Exposições nutricionais no início da vida, como amamentação e obesidade materna, podem influenciar o estado epigenético (Cavalli; Heard, 2019). Componentes de padrões alimentares ricos em nutrientes, como vitamina B12, B6, ácido fólico, biotina, polifenóis e ácidos graxos ômega-3, demonstraram influenciar o estado epigenético, fornecendo uma ligação entre a dieta e a regulação genética associada à saúde mental (Remely *et al.*, 2014; González-Becerra *et al.*, 2019). Além disso, o butirato, normalmente considerado um metabólito microbiano benéfico produzido durante a fermentação da fibra alimentar, também pode influenciar o estado epigenético das células hospedeiras (Qin; Wade, 2017).

5.1.9 Obesidade

A relação complexa entre dieta, distúrbios de humor e obesidade envolve caminhos interconectados, incluindo o eixo HPA e neurotransmissores (Mansur; Brietzke; McIntyre, 2015). O estresse crônico, relacionado à hiperativação do eixo HPA, pode levar ao consumo excessivo de alimentos, contribuindo para a obesidade (Dallman *et al.*, 2003). Níveis aumentados de inflamação e citocinas inflamatórias são comuns a transtornos de humor e obesidade (Bornstein *et al.*, 2006; Schachter

et al., 2018). A alimentação emocional e os fenômenos comida reconfortante (*comfort food*) podem estar ligados à regulação hormonal e neurotransmissora afetada por dietas ricas em gordura.

Embora estas sejam apenas algumas das muitas vias dietéticas que influenciam a saúde mental, a compreensão desses mecanismos abre caminho para intervenções dietéticas como tratamento adjuvante promissor em transtornos mentais.

5.2 MODULAÇÃO INTESTINAL

A modulação intestinal é um processo que envolve o equilíbrio e a regulação da microbiota presente no intestino. Este equilíbrio desempenha um papel importante na manutenção não apenas da saúde física, mas também da saúde mental. Compreender os pilares da modulação intestinal significa explorar como fatores como a dieta, probióticos, prebióticos e a interação complexa entre o intestino e o cérebro influenciam diretamente nossa saúde emocional. Sendo assim, será examinado de que forma a alimentação, os microrganismos benéficos e compostos específicos desempenham papéis fundamentais na promoção do bem-estar mental.

5.2.1 Eixo Intestino-Cérebro

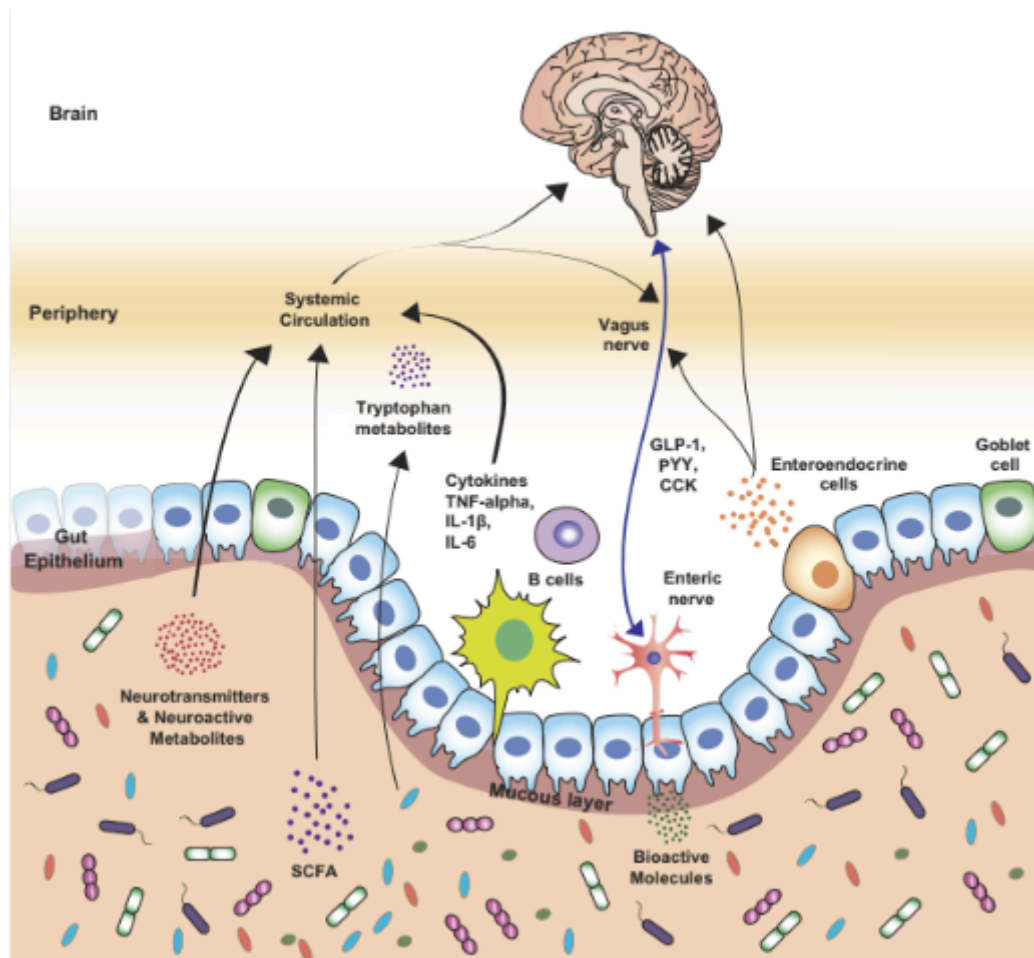
Há uma conexão muito bem estabelecida entre o intestino e o cérebro, que é chamada de eixo intestino-cérebro. Esse canal de comunicação envolve partes do sistema nervoso simpático e parassimpático, o sistema nervoso entérico, além de sinalização neuroimune e neuroendócrina (Cryan *et al.*, 2019; Morais; Schreiber; Mazmanian, 2021; Liu; Walsh; Sheehan, 2019). Alguns estudos mostram que o eixo intestino-cérebro pode exercer influência sobre várias funções neurológicas, inclusive no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos graves, como o TDM, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e a Esquizofrenia (SZ).

O intestino, considerado como segundo cérebro, se comunica de forma bidirecional com o cérebro, formando o eixo intestino-cérebro. Essa comunicação ocorre de forma direta via nervo vago e aferentes viscerais, como também via citocinas, células imunes, neurotransmissores e hormônios, sendo a microbiota intestinal importante nesse sistema, pois essa é responsável por sintetizar

neurotransmissores e neuropeptídios, como GABA, BDNF e serotonina; ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, acetato e propionato; e aminoácidos essenciais, como o triptofano (Cryan *et al*, 2019; Lyte, 2011).

Os principais componentes desse eixo abrangem os metabólitos provenientes da microbiota intestinal, o sistema nervoso central (SNC), o sistema neuroendócrino/neuroimune, o sistema nervoso autônomo (SNA) e o sistema nervoso entérico (SNE). Os sinais gerados no intestino são transmitidos a estruturas específicas do SNC por meio das fibras nervosas aferentes do SNA e, posteriormente, são redirecionados pelo sistema nervoso eferente para os músculos lisos do trato gastrointestinal (GI). Subsequentemente, o SNC regula as funções do trato GI, como secreção, absorção e fluxo sanguíneo intestinal. Todos esses elementos do eixo intestino-cérebro se interconectam em uma rede complexa de comunicação bidirecional: as vias de transmissão descendente incluem o SNA, o SNE e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), enquanto as vias de transmissão ascendente abrangem vias sensoriais vagais, gânglios da raiz dorsal, citocinas, mediadores imunológicos e metabólitos intestinais de origem microbiana. As células enteroendócrinas no trato GI desempenham um papel fundamental na regulação de ambos os fluxos de informação, tanto descendentes quanto ascendentes (Cryan *et al*, 2019; Lyte, 2011).. Essa conexão é demonstrada na figura 3.

Figura 3 - Vias bidirecionais conhecidas de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro



Fonte: Cryan *et al.*, (2019)

O eixo intestino-cérebro desempenha uma função crucial na base biológica e fisiológica das condições de neurodesenvolvimento e neurodegenerativas, e impacta diversas vias essenciais nos sistemas endócrino (cortisol), imunológico (citocinas) e neural (vago e sistema nervoso entérico) (Cryan *et al.*, 2019).

Em cenários de disbiose, uma desordem na harmonia da microbiota, a conexão intestino-cérebro sofre desregulação, o que está associado a neuroinflamação e alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica (Cryan *et al.*, 2019). Mudanças na composição da microbiota afetam diretamente a liberação de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, influenciam a resposta ao estresse e o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), além de afetarem os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e desencadearem a liberação de citocinas (Sommer; Backhed, 2013). Como consequência, acabam por afetar nos níveis de ansiedade e depressão do indivíduo. Como exemplo, a depressão está correlacionada com a liberação de proteína

C-reativa (PCR) e citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e IL-1 β (Rutsch; Kantsjo; Ronchi, 2020).

Os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como o acetato, propionato e butirato, são alguns dos metabólitos da fermentação bacteriana no cólon e intestino delgado e controlam a liberação de hormônios, como o peptídeo YY (PYY), proteína semelhante ao glicogênio (GLP-1) e colecistocinina (CCK) (Sandhu *et al.*, 2017).

5.2.2 Microbiota Intestinal

Uma pesquisa conduzida por Guida e equipe (2018) trouxe à tona descobertas importantes: a disbiose causada por antibióticos em camundongos resultou em um estado inflamatório generalizado e no surgimento de comportamentos depressivos. No entanto, essa condição foi revertida com a administração do probiótico *Lactobacillus casei* (Guida *et al.*, 2018). Além disso, estudos que envolveram o transplante fecal de microbiota de pacientes humanos com TDM para roedores com microbiota deficiente mostraram a manifestação de um fenótipo depressivo (Kelly *et al.*, 2016).

Embora as pesquisas que envolvem intervenções em seres humanos estejam em estágios iniciais de desenvolvimento, as evidências até o momento de estudos observacionais indicam que os perfis do microbioma intestinal em pacientes com TDM e sintomas depressivos diferem substancialmente dos observados em pessoas saudáveis (controles) (Chung *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2021). Essas diferenças também são notadas em comparação com pacientes que sofrem de outros transtornos de humor (Rhee *et al.*, 2020) e ansiedade (Mason *et al.*, 2020).

O microbioma, um ecossistema microbiano complexo que abriga cerca de 100 trilhões de microrganismos, desempenha um papel fundamental na formação e na manutenção do revestimento intestinal. Sua composição é afetada por diversos fatores, incluindo genética (Goodrich *et al.*, 2014), idade (Yatsunenko *et al.*, 2012), gênero (Markle *et al.*, 2013), dieta (David *et al.*, 2013) e, mais recentemente, o estresse, que tem despertado grande interesse (O'mahony *et al.*, 2009). Já existem evidências que sugerem que o estresse psicológico pode aumentar a permeabilidade do revestimento gastrointestinal (Meddings; Swain, 2000). Por outro lado, também há um aumento nas evidências de que o microbioma pode influenciar e modular o comportamento emocional (Rhee; Pothoulakis; Mayer, 2009).

Um estudo feito por Mason Brittany (2020) explorou a relação entre a microbiota intestinal e a ansiedade e depressão. A amostra compreendeu 70 participantes, dos quais 10 eram controles saudáveis, enquanto 60 apresentavam transtornos de humor. Destes 60 participantes, 38 apresentavam transtorno depressivo maior com ansiedade, 8 apresentavam apenas ansiedade e 14 apresentavam depressão sem ansiedade. O estudo adotou uma abordagem observacional, empregando entrevistas clínicas estruturadas e avaliações de sintomas, além da coleta e análise de amostras de fezes para investigar a composição da microbiota intestinal. A metodologia envolveu a extração e purificação do DNA bacteriano, seguida pela quantificação das cargas bacterianas através de análise PCR e sequenciamento do gene 16S rRNA para uma análise mais detalhada da composição microbiana. Dessa forma, foram observadas reduções nos grupos bacterianos anti-inflamatórios, como *Clostridium leptum*, os quais foram associados tanto à depressão quanto à anedonia. A presença de ansiedade, por sua vez, esteve mais vinculada à diminuição de Bacteroides, o que indicou que a redução deste filo aparenta ser mais específica para a ansiedade do que para a depressão.

O estudo apresentou algumas limitações, como a predominância de participantes do sexo feminino, porém, ainda assim, foi possível constatar que este contribuiu de forma significativa para a compreensão da interação entre a microbiota intestinal e os transtornos de humor. As reduções em grupos bacterianos específicos são possíveis biomarcadores que poderiam informar estratégias personalizadas de intervenção, destacando a importância de futuras pesquisas para esclarecer a modulação da microbiota em situações de transtornos psíquicos.

5.2.3 Probióticos e Prebióticos

Os probióticos são microrganismos que desempenham um papel fundamental na promoção do equilíbrio da microbiota intestinal. Os prebióticos, por outro lado, consistem em compostos não digeríveis que modificam a composição microbiana em favor do hospedeiro (Valcheva; Dieleman, 2016). Quando combinados sinergicamente, formam os simbióticos, capazes de fortalecer os benefícios à saúde intestinal e, conseqüentemente, à saúde mental.

A elevação das citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ e PCR, observada em pacientes com depressão (Howren; Lamkin; Suls, 2009), está

associada aos sintomas específicos dessa condição (Anisman *et al.*, 1999). Esse aumento está relacionado ao fenômeno do "intestino permeável" (Wallace; Milev, 2017), no qual as junções do revestimento intestinal ficam comprometidas e, portanto, possibilitando a passagem de toxinas para a corrente sanguínea. Esta condição desencadeia uma resposta inflamatória global, afetando o eixo HPA e a atividade dos neurotransmissores (Wallace; Milev, 2017).

Os probióticos, ao melhorarem a integridade do revestimento intestinal, reduzem a permeabilidade e a disseminação de endotoxinas, como os lipopolissacarídeos (LPS) derivados do intestino. Essa ação pode diminuir a resposta inflamatória global, o que impactaria positivamente a regulação do eixo HPA e a atividade dos neurotransmissores, auxiliando na redução dos sintomas associados à depressão (Vitellio *et al.*, 2020).

Além disso, os probióticos desempenham um papel significativo na produção de SCFAs por meio da fermentação de carboidratos da dieta. Esses SCFAs, como acetato, propionato e butirato, possuem propriedades anti-inflamatórias e influenciam positivamente a saúde intestinal. Os benefícios dos SCFAs vão desde a oferta de energia para as células do intestino até a modulação positiva de vias de sinalização celular e expressão gênica, o que impacta diretamente o bem-estar mental e emocional (Cani; Everard; Duparc, 2013).

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou o efeito dos probióticos na saúde intestinal e cerebral em idosos com mais de 65 anos durante 14 semanas, sendo as 2 primeiras semanas a fase de eliminação e 12 semanas de intervenção. Os participantes foram separados aleatoriamente em dois grupos: probióticos e placebo. Foi solicitado que não alterassem os seus hábitos alimentares e comportamentos relacionados à saúde no período de intervenção, como também a registrar a ingestão do tratamento e eventos incomuns, como uso de medicamentos e vivenciar eventos adversos no dia a dia, a fim de verificar a adesão ao estudo. No período de eliminação os participantes foram instruídos a parar com o uso de suplementos dietéticos, incluindo probióticos e durante o período de intervenção consumiram o produto duas vezes por dia. Eles visitaram a clínica no início do estudo (Semana 0), Semana 4, Semana 8 e Semana 12 para uma verificação de adesão e coleta de amostras de sangue e fezes; também realizaram teste neuropsicológico no início do estudo, Semana 4 e Semana 12, o CERAD-K, uma bateria de testes cognitivos que avalia linguagem, memória, visão espacial,

processamento e atenção/funções executivas. A avaliação foi realizada no início do estudo, Semana 4 e Semana 12. Para avaliação da saúde intestinal, além da coleta de fezes para extração do DNA genômico, os participantes preencheram um questionário geral de saúde que pergunta sobre melhorias nos hábitos intestinais na 4^a, 8^a e 12^a semana, respectivamente. O questionário mede 10 hábitos intestinais, perguntando se houve melhorias nos seguintes parâmetros nas últimas 4 semanas: saúde intestinal geral, frequência de defecação, quantidade de defecação, sensação de evacuação incompleta, odor de fezes, cólica abdominal, sons intestinais, frequência de gases, distensão abdominal e frequência de diarreia. Os resultados do estudo revelaram que, ao longo do período de intervenção, não houve melhorias significativas nos hábitos intestinais, como frequência e quantidade de evacuações, sensação de evacuação incompleta e odor de fezes tanto no grupo placebo quanto no grupo que recebeu probióticos. No entanto, observou-se uma melhoria significativa nas pontuações relacionadas à frequência de gases e distensão abdominal no grupo de probióticos em comparação com o grupo placebo. A análise da composição da microbiota intestinal evidenciou mudanças significativas no grupo probiótico, com alterações nas abundâncias relativas de Eubacterium, Allisonella, Clostridiales e Prevotellaceae. Além disso, a flexibilidade mental apresentou melhorias significativas no grupo de probióticos, enquanto o consumo desses suplementos não teve impacto nos escores de qualidade de vida, mas influenciou positivamente as pontuações de estresse. A suplementação probiótica também foi associada a um aumento significativo nos níveis séricos de BDNF, um fator neurotrófico crucial para a aprendizagem, função de memória e estresse. A análise de correlação sugere que as reduções nas abundâncias de Eubacterium e Clostridiales no intestino, impulsionadas pela suplementação probiótica, estão positivamente relacionadas ao aumento do BDNF sérico, indicando melhorias nas funções cognitivas e no manejo do estresse (KIM *et al.*, 2020).

Outro ensaio clínico randomizado duplo-cego foi realizado com 110 pacientes com transtorno depressivo maior que receberam, ao longo de 8 semanas, suplementação de probiótico (*Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*), prebiótico (galactooligossacarídeo) ou placebo. Dos participantes, 81 concluíram o estudo. Os resultados destacam uma diminuição significativa na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo e prebiótico. Embora não tenham sido observadas diferenças

significativas nas relações quinurenina/triptofano e triptofano/BCAAs entre os grupos, a quinurenina/triptofano diminuiu significativamente no grupo probiótico em comparação com o placebo. Além disso, a relação triptofano/isoleucina aumentou significativamente no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo. Dessa forma, o estudo revela que a suplementação de probióticos, especificamente *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*, proporcionou benefícios significativos na redução dos sintomas depressivos, conforme evidenciado pela diminuição na pontuação do BDI ao longo das 8 semanas de intervenção. Embora não tenham sido observadas diferenças marcantes em algumas medidas secundárias, como a relação quinurenina/triptofano e triptofano/BCAAs entre os grupos, os autores sugerem efeitos potenciais na regulação metabólica relacionada à depressão. Além disso, a relação triptofano/isoleucina aumentada no grupo probiótico sugere modulações metabólicas específicas associadas à intervenção com probióticos. Os pesquisadores sugerem que a suplementação de probióticos pode desempenhar um papel relevante na melhoria dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior (KAZEMI et al., 2019)

5.2.4 Dieta

A psiquiatria nutricional é um campo crescente que relaciona a interação entre dieta e saúde mental. Dessa forma, entende-se a importância da dieta na saúde mental (Wallace; Milev, 2017).

Como exemplo de interação saúde mental e nutrientes, em uma revisão (Wang *et al.*, 2018), os pesquisadores encontraram resultados na literatura que apoiam o papel da deficiência de zinco no aumento do risco de depressão, bem como os efeitos do zinco na melhoria do humor com suplementação em populações com e sem depressão. O zinco estimula a expressão do BDNF e sua deficiência, ao contrário, diminui a neurogênese e aumenta o risco de depressão e desenvolvimento de sintomas depressivos (Petrilli *et al.*, 2017).

Outro estudo mostrou que deficiência de vitamina B12 e folato podem levar a níveis elevados de homocisteína (Bottiglieri, 2005) tendo em vista que a vitamina B12 e folato são duas das coenzimas mais importantes envolvidas em uma via metabólica usada para produzir S-adenosilmetionina (SAM) (Selhub, 2002). O SAM é um doador universal de grupos metil, amplamente implicado em vários aspectos neurocognitivos e funções neurológicas. Uma baixa disponibilidade de SAM está

associada ao aumento nos níveis de homocisteína e, conseqüentemente, em maiores tendências depressivas (Esnafoglu; Ozturan, 2020).

Os neurotransmissores, como serotonina e dopamina, possuem grande influência na saúde mental e, sendo assim, a baixa ingestão de aminoácidos na dieta, como consequência da baixa ingestão de proteína, pode afetar de forma negativa o humor, tendo em vista que os neurotransmissores, para serem sintetizados, necessitam de aminoácidos (Zielinska; Luszczki; Deren, 2023). Além disso, dietas com baixo consumo de carboidratos podem impactar os níveis de neurotransmissores, agravando sintomas depressivos (Oh *et al.*, 2020).

Estudos indicam que dietas ricas em alimentos ultraprocessados estão associadas a transtornos mentais, como depressão, ansiedade e estresse. A falta de nutrientes essenciais nesses alimentos contribui para a prevalência e gravidade da depressão (Chen *et al.*, 2021), além disso, os componentes não nutritivos, como maior ingestão de adoçantes artificiais (aspartame, sacarina) e glutamato monossódico (MSG), também podem desregular a síntese de neurotransmissores (Choudhary; Lee, 2017).

Estes componentes não nutritivos dos alimentos ultraprocessados também possuem impacto negativo na microbiota intestinal, podendo alterar a composição e função da microbiota, resultando em respostas inflamatórias (Zinocker; Lindseth, 2018).

Além disso, o estresse descontrolado pode impactar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), influenciando hormônios e neuropeptídeos relacionados ao apetite. A hiperatividade do HPA pode levar a mudanças no comportamento alimentar, aumentando a preferência por alimentos ultraprocessados (EDITORIAL BOARD, 2013) e, conseqüentemente, causando alterações na microbiota, diminuindo a oferta de micronutrientes e impactando na síntese de neurotransmissores.

Dessa forma, é possível perceber que, embora existam evidências de que padrões alimentares afetam a probabilidade de desenvolver doenças mentais, também há uma relação bidirecional, onde a doença mental pode influenciar comportamentos alimentares (Aucoin *et al.*, 2021). A relação entre a dieta e os transtornos de ansiedade também é destacada com padrões alimentares saudáveis, como a dieta mediterrânea, mostrando associações inversas com a ansiedade. A

inflamação, resistência à insulina e o metabolismo da monoamina são fatores que conectam a dieta à depressão e ansiedade.

A dieta anti-inflamatória, caracterizada por alto consumo de vegetais, frutas e peixes, está associada a menor risco de depressão devido ao seu efeito antioxidante (Tolkien; Bradburn; Murgatroyd, 2019). Além disso, fornece nutrientes importantes, como magnésio e zinco, para ambas patologias. Esses desempenham papéis essenciais na função neuronal e na saúde mental. A Tabela 1 evidencia a associação de mais ou menos sintomas de ansiedade e os nutrientes e dietas associadas.

Tabela 1 - Nutrientes e padrões de dieta associados a maior ou menor gravidade de sintomas de ansiedade e prevalência de transtornos

Associação com menos ansiedade	Associação com mais ansiedade
<ul style="list-style-type: none"> • Frutas e vegetais • Omega 3, ácido alfa lipóico, omega 9 • Oleaginosas e sementes • Padrão alimentar "saudável", dieta mediterrânea, dieta antiinflamatória • Restrição calórica • Jejum intermitente • Consumo de café da manhã • Alta ingestão de micronutrientes • Dieta vegana • Zinco, magnésio, selenio • Vitamina C, vitamina E, colina • Dieta cetogênica • Alimentos fonte de <i>Lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> • Ervas culinárias, curcuma, açafrão, soja, chá verde, quercetina, resveratrol, outros fitoquímicos (flavonoides, polifenóis, carotenóides) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta high-fat, alto colesterol, alto gordura trans • Inadequado consumo de triptofano e proteína • Alto consumo de açúcar e carboidrato refinado • Adoçantes artificiais • Padrão de dieta "não saudável", normalmente definido como gorduras prejudiciais à saúde e açúcares refinados • Consumo de ultraprocessados

Adaptado de: Aucoin *et al* (2021)

Dietas com alta ingestão de alimentos saturados ácidos graxos, vindos de carne vermelha e/ou processada, parecem estar associados a um nível mais baixo de BDNF, neuroplasticidade e capacidade cognitiva (Polokowski *et al.*, 2020), que estão envolvidas na patogênese da depressão (Wang *et al.*, 2007; Orsolini *et al.*, 2020). Porém não há ainda uma concordância dos resultados, pois alguns estudos observacionais destacaram proteção, efeito proveniente do consumo baixo-moderado de carne vermelha (Mikolajczyk; El Ansari; Maxwell, 2009; Zhou *et al.*, 2014), o que se deve, provavelmente, devido à alta biodisponibilidade de vitamina B12, folatos e zinco (McCabe *et al.*, 2017; Petridou *et al.*, 2016) que, como visto anteriormente, possui impacto na depressão.

Os mecanismos hipotéticos da relação entre dieta e depressão incluem a modulação de vias inflamatórias, estresse oxidativo, microbioma intestinal, efeito antioxidante e neurogênese (Marx *et al.*, 2021).

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos subjacentes à ansiedade e depressão são multifatoriais, refletindo a complexidade dessas condições. Dentro desse panorama, a microbiota intestinal surge como um dos primeiros sistemas a interagir com os alimentos e, por isso, desempenha um papel importante na modificação da disponibilidade de nutrientes, na modulação da inflamação e do estresse oxidativo, além de participar ativamente no metabolismo de neurotransmissores essenciais. Essa interação ocorre de maneira direta com o cérebro, via nervo vago, destacando a importância da comunicação intestino-cérebro na regulação do equilíbrio emocional.

O eixo intestino-cérebro, uma rede de comunicação bidirecional entre o intestino e o sistema nervoso central, revela como a influência da dieta se estende para além da estética, uma vez que também demonstra afetar diretamente a saúde mental dos indivíduos. A microbiota intestinal, por sua vez, emerge como um componente importante desse sistema, exercendo impacto não apenas na função gastrointestinal, mas também na regulação neuroendócrina e imunológica.

A disbiose, ou desequilíbrio na microbiota, associada a dietas inadequadas, pode desencadear respostas inflamatórias e imunológicas, comprometendo a integridade da barreira intestinal e potencialmente contribuindo para o desenvolvimento de transtornos mentais. Além disso, a dieta surge como um fator de influência significativo, sendo observado que padrões alimentares ricos em nutrientes essenciais, como vitaminas, minerais e aminoácidos, estão associados a uma menor prevalência de transtornos mentais.

Embora não haja consenso sobre um padrão único de dieta saudável, evidências apontam para os benefícios da dieta anti-inflamatória e da dieta mediterrânea (ambas caracterizadas por alto consumo de vegetais, frutas e peixes) na modulação da microbiota e na melhoria dos sintomas de ansiedade e depressão. Entender os mecanismos de ação dessas condições e os potenciais efeitos da disbiose permite vislumbrar a modulação intestinal como uma abordagem relevante no tratamento coadjuvante.

A complexidade dos estudos sobre o tema é evidente, dada a dificuldade em controlar fatores externos, como o estresse diário e a alimentação. Contudo, mesmo diante da ausência de evidências científicas definitivas, a identificação dos impactos da modulação intestinal nas bases desses transtornos sugere que essa abordagem pode ser uma peça importante no tratamento. Tal fato reforça a necessidade de políticas públicas para alimentação saudável como medida preventiva, tendo em vista, também, o aumento crescente desses índices na população.

No entanto, a falta de um padrão único de dieta ou de uma cepa probiótica universalmente eficaz destaca a importância da individualidade na formulação de planos nutricionais. Este trabalho, sendo assim, enfatiza a necessidade do nutricionista estar atento à resposta de cada paciente à dieta, reconhecendo que a complexidade da interação entre microbiota e saúde mental exige uma abordagem personalizada. Cada indivíduo pode apresentar respostas distintas a determinadas cepas probióticas, sublinhando a necessidade de uma abordagem personalizada para maximizar os benefícios da modulação intestinal no contexto do tratamento de ansiedade e depressão. Mais ensaios clínicos randomizados são ainda necessários para avaliar o impacto de intervenções dietéticas sobre sintomas de saúde mental.

REFERÊNCIAS

ALLI, Sauliha et al. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4494, p. 1-27, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4494>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

ANACKER, Christoph; HEN, René. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 6, p. 335–346, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn.2017.45>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

ANISMAN, Hymie et al. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 182–188, 1999. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/4000436>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

AUCOIN, Monique et al. Diet and Anxiety: A Scoping Review. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 1-24, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8706568/>. Acesso em: 25 de Jan. 2024.

BALANZÁ-MARTÍNEZ, Vicent et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 7, p. 1029–1047, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ern.11.42>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

BAUER, Moisés; TEIXEIRA, Antonio. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first?. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1437, n. 1, p. 57–67, 2018. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.13712>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

BERK, Michael et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2013. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-200>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

BORNSTEIN, Stefan et al. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene–environment interactions. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 10, p. 892–902, 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/4001873> Acesso em: 25 Jan. 2024.

BOTTIGLIERI, Teodoro. Homocysteine and folate metabolism in depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 29, n. 7, p. 1103–1112, 2005. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278-5846\(05\)00217-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278-5846(05)00217-4). Acesso em: 25 Jan. 2024.

BROMET, Evelyn et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2011. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-90>. Acesso em: 24 Jan. 2024.

BUROKAS, Aurelijus et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. **Biological Psychiatry**, v. 82, n. 7, p. 472–487, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322317300422?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CANI, Patrice; EVERARD, Amandine; DUPARC, Thibaut. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 6, p. 935–940, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489213001689?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CASTILLO, Ana Regina et al. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22(Supl II), p. 20-23, 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dz9nS7gtB9pZFY6rkh48CLt/?lang=pt#ModalDownloads>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CAVALLI, Giacomo; HEARD, Edith. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. **Nature**, v. 571, p. 489–499, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1411-0>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CHEN, Guo-Qiang et al. Association Between Dietary Inflammatory Index and Mental Health: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2024.1288793/full>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CHOUDHARY, Arbind; LEE, Yeong. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection?. **Nutritional Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 306–316, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1288340>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

CHUNG, Yu-Chu et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. **Journal of Psychiatric Research**, v. 111, p. 74–82, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395618308550?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

COCCO, Tiziana et al. Tissue-specific changes of mitochondrial functions in aged rats: Effect of a long-term dietary treatment with N-acetylcysteine. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 38, n. 6, p. 796–805, 2005. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891-5849\(04\)00964-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891-5849(04)00964-5). Acesso em: 25 Jan. 2024.

CRYAN, John et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

DALLMAN, Mary et al. Chronic stress and obesity: A new view of “comfort food.” **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 20, p. 11696–11701, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC208820/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

DAVID, Lawrence et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, [s. l.], v. 505, p. 559–563, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12820>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

EDITORIAL BOARD. **Eating Behaviors**, v. 14, n. 3, p. IFC, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/eating-behaviors/vol/14/issue/3> Acesso em: 25 Jan. 2024.

ESNAFOGLU, Erman; OZTURAN, Deniz. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. **Child and Adolescent Mental Health**, v. 25, n. 4, p. 249–255, 2020. Disponível em: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/camh.12387> Acesso em: 25 Jan. 2024.

FANSELOW, Michael; DONG, Hong-Wei. Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures?. **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 7–19, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822727/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

FEREY, Jeremie et al. A maternal high-fat, high-sucrose diet induces transgenerational cardiac mitochondrial dysfunction independently of maternal mitochondrial inheritance. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 316, n. 5, p. H1202–H1210, 2019. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00013.2019?rfr_dat=cr_pub+_+0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org. Acesso em: 25 Jan. 2024.

FERNANDES, Brisa et al. N-Acetylcysteine in Depressive Symptoms and Functionality. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 77, n. 4, p. e457–e466, 2016. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/n-acetylcysteine-depressive-symptoms-functionality/> Acesso em: 25 Jan. 2024.

FIRTH, Joseph et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. **World Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 365–367, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20571>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

FORTH, Evan et al. Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 17, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2023.1111349/full>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

GONZÁLEZ-BECERRA, Karina et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. **Lipids in Health and Disease**, v. 18, n. 1, p. 1-18, 2019. Disponível em: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1120-6> Acesso em: 25 Jan. 2024.

GOODRICH, Julia et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 789–799, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255478/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

GOSTNER, Johanna et al. Regular consumption of black tea increases circulating kynurenine concentrations: A randomized controlled trial. **BBA Clinical**, v. 3, p. 31–35, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661527/> Acesso em: 25 Jan. 2024.

GRENHAM, Sue et al. Brain-Gut-Microbe Communication in Health and Disease. **Frontiers in Physiology**, v. 2, n. 94, p. 1-15 2011. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2011.00094/full>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

GUALDONI, Guido et al. Resveratrol intake enhances indoleamine-2,3-dioxygenase activity in humans. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 5, p. 1065–1068, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/306422476_Resveratrol_intake_enhances_indoleamine-23-dioxygenase_activity_in_humans. Acesso em: 25 Jan. 2024.

GUIDA, Francesca et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 67, p. 230–245, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159117304178> Acesso em: 25 Jan. 2024.

HOWREN, Bryant; LAMKIN, Donald; SULS, Jerry. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 2, p. 171–186, 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/fulltext/2009/02000/associations_of_depression_with_c_reactive.6.aspx. Acesso em: 24 Jan. 2024.

JACKA, Felice et al. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 167, n. 3, p. 305–311, 2010. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2009.09060881>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

JACKA, Felice et al. Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women. **Journal of Affective Disorders**, v. 129, n. 1–3, p. 332–337, 2011. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032710005720>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

JAIN, Rishika et al. Association between vegetarian and vegan diets and depression: A systematic review. **Nutrition Bulletin**, v. 47, n. 1, p. 27–49, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nbu.12540>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

JORGENSEN, Bettina et al. Dietary magnesium deficiency affects gut microbiota and anxiety-like behaviour in C57BL/6N mice. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 27, n. 5, p. 307–311, 2015. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/dietary-magnesium-deficiency-affects-gut-microbiota-and-anxietylike-behaviour-in-c57bl6n-mice/5C88146E8479E64F485E9C79D9CDDDB8>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

KAMAT, Darshan; AL-AJLOUNI, Yazan; HALL, Ryan. The Therapeutic Impact of Plant-Based and Nutritional Supplements on Anxiety, Depressive Symptoms and Sleep Quality among Adults and Elderly: A Systematic Review of the Literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 6, p. 1-15, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/6/5171>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

KAWAI, Taro et al. Lipopolysaccharide Stimulates the MyD88-Independent Pathway and Results in Activation of IFN-Regulatory Factor 3 and the Expression of a Subset of Lipopolysaccharide-Inducible Genes. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 10, p. 5887–5894, 2001. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/167/10/5887/33784/Lipopolysaccharide-Stimulates-the-MyD88>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

KAZEMI, Asma et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 522–528, 2019. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261-5614\(18\)30161-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261-5614(18)30161-4). Acesso em: 25 Jan. 2024.

KELLY, John et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, v. 82, p. 109–118, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395616301571>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

KIM, Chong-Su et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 1, p. 32–40, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/1/32/5821144?login=true>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

LANE, Melissa et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients**, v. 14, n. 13, p. 1-22, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/13/2568>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

LASSALE, Camille et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 7, p. 965–986, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0237-8>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

LI, Muzi et al. What do DNA methylation studies tell us about depression? A systematic review. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0412-y>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

LIN, Junjie et al. The effect and safety of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Journal of Nutrition**, v. 62, n. 7, p. 2709–2721, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-023-03184-y>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

LIU, Tao et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1-17, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138904>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

LIU, Richard; WALSH, Rachel; SHEEHAN, Ana. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 102, p. 13-23, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004628/>. Acesso em: 21 Abril 2022.

LYTE, Mark. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays*, v. 33, n. 8, p. 574-581, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21732396/>. Acesso em: 25 Jan. 2024

MANSUR, Rodrigo; BRIETZKE, Elisa; MCINTYRE, Roger. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 52, p. 89–104, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415000020?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MARKLE, Janet et al. Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. **Science**, v. 339, n. 6123, p. 1084–1088, 2013. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1233521?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MARX, Wolfgang et al. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 76, p. 427-436, 2017. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/n>

[utritional-psychiatry-the-present-state-of-the-evidence/88924C819D21E3139FBC48D4D9DF0C08](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2024.101608). Acesso em: 25 Jan. 2024.

MARX, Wolfgang et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. **Molecular Psychiatry**, v. 26, p. 134–150, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-00925-x#citeas>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MASON, Brittany et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. **Journal of Affective Disorders**, v. 266, p. 394–401, 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-0327\(19\)32883-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-0327(19)32883-6). Acesso em: 25 Jan. 2024.

MCCABE, Delia et al. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. **JBI database of systematic reviews and implementation reports**, v. 15, n. 2, p. 402–453, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178022/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MEDDINGS, Jon; SWAIN, Mark. Environmental stress–induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. **Gastroenterology**, v. 119, n. 4, p. 1019–1028, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508500824658>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MIKOLAJCZYK, Rafael; EL ANSARI, Walid; MAXWELL, Annette. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. **Nutrition Journal**, v. 8, n. 31, 2009. Disponível em: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-8-31>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MILLER, Andrew; RAISON, Charles. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2015.5>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MORAIS, Livia; SCHREIBER, Henry; MAZMANIAN, Sarkis. The gut microbiota-brain in behavior and brain disorders. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, p. 241–255, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00460-0>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

MOREIRA, Antônia et al. Depressão: um transtorno de humor. **V Semana de Iniciação Científica da Faculdade de Juazeiro do Norte**, 2013. Disponível em: <https://doceru.com/doc/v1v1vn8>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

MOYLAN, Steven et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress?. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 45, p. 46–62, 2014. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-7634\(14\)00124-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-7634(14)00124-9). Acesso em: 25 Jan. 2024.

NG, Qin Xiang et al. Effect of Probiotic Supplementation on Gut Microbiota in Patients with Major Depressive Disorders: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 15, n. 6, p. 1351, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1351>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

NUCCI, Daniele et al. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6686, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/18/6686>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

O'MAHONY, Siobhain et al. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 263–267, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322308008019?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

OH, Jihoon et al. Association Between Macronutrients Intake and Depression in the United States and South Korea. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090018>. Acesso em: 24 Jan. 2024.

OHLAND, Christina et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1738–1747, 2013. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530\(13\)00046-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530(13)00046-2). Acesso em: 25 Jan. 2024.

ORSOLINI, Laura et al. Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. **Psychiatry investigation**, v. 17, n. 3, p. 207-221, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113180/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

OSIMO, Emanuele et al. Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients: An electronic health record-based study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 91, p. 226–234, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453017315810?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

PETRIDOU, Eleni Th et al. Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. **Aging & mental health**, v. 20, n. 9, p. 965-973, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055921/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

PETRILLI, Matthew et al. The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492454/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

POLOKOWSKI, Ashley et al. Omega-3 fatty acids and anxiety: A systematic review of the possible mechanisms at play. **Nutritional neuroscience**, v. 23, n. 7, p. 494-504, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264663/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

QIN, Yufeng; WADE, Paul. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. **The Journal of Biochemistry**, v. 163, n. 2, p. 105–112, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jb/article/163/2/105/4638433?login=true>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

REMELY, Marlene et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 11, p. 2756–2768, 2014. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.12854>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

REZIN, Gislaine et al. Mitochondrial Dysfunction and Psychiatric Disorders. **Neurochemical Research**, v. 34, n. 6, p. 1021–1029, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-008-9865-8>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

RHEE, Sang; POTHOUKAKIS, Charalabos; MAYER, Emeran. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 5, p. 306–314, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.35>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

RHEE, Sang et al. Comparison of serum microbiome composition in bipolar and major depressive disorders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 123, p. 31–38, 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3956\(19\)31338-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3956(19)31338-X). Acesso em: 25 Jan. 2024.

RUSH, Augustus et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.2006.163.11.1905?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 25 Jan. 2024.

RUSSO, Sascha et al. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: Molecular evidence and psychiatric implications. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 10, n. 4, p. 258–268, 2009. Disponível em: <https://research.rug.nl/en/publications/tryptophan-as-an-evolutionarily-conserved-signal-to-brain-seroton>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

RUTSCH, Andrina; KANTSJÖ, Johan; RONCHI, Francesca. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.604179/full>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

SANDHU, Kiran et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. **Translational Research**, v. 179, p. 223–244, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193152441630264X>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

SAVIGNAC, Helene et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. **Neurochemistry International**, v. 63, n. 8, p. 756–764, 2013. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197-0186\(13\)00262-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197-0186(13)00262-3). Acesso em: 25 Jan. 2024.

SCHACHTER, Julieta et al. Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 69, p. 1–8, 2018. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-1591\(17\)30415-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-1591(17)30415-4). Acesso em: 25 Jan. 2024.

SELHUB, Jacob. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. **J Nutr Health Aging**, v. 6, n. 1, p. 39-42, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11813080/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

SELVARAJ, Ramaneshwar et al. Association Between Dietary Habits and Depression: A Systematic Review. **Cureus**, v. 14, n. 12, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9828042/>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

SIKORSKA, Michalina; ANTOSIK-WÓJCIŃSKA, Anna; DOMINIAK, Monika. Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3081, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3081>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

SIMPSON, Carra et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. **Clinical Psychology Review**, v. 83, p. 101943, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735820301318>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

SOMMER, Felix; BÄCKHED, Fredrik. The gut microbiota — masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 4, p. 227–238, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2974>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

STRASSER, Barbara; BERGER, Ken; FUCHS, Dietmar. Effects of a caloric restriction weight loss diet on tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in overweight adults. **European Journal of Nutrition**, v. 54, n. 1, p. 101–107, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-014-0690-3>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

SWAINSON, Jennifer et al. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 327, p. 270–278, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503272300112X?via%3Dihub>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

TIMMERS, Silvie et al. Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans.

Cell Metabolism, v. 14, n. 5, p. 612–622, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880862/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

TOLKIEN, Katie; BRADBURN, Steven; MURGATROYD, Chris. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2045–2052, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325408?via%3Dihub>. Acesso em: 24 Jan. 2024.

TRABER, Maret; STEVENS, Jan. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 1000–1013, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584911003194?via%3Dihub>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

TSANG, Catherine et al. Effect of Polyphenol-Rich Dark Chocolate on Salivary Cortisol and Mood in Adults. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, p. 149, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/6/149>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

VALCHEVA, Rosica; DIELEMAN, Levinus A. Prebiotics: Definition and protective mechanisms. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 27–37, 2016. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521-6918\(16\)00012-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521-6918(16)00012-3). Acesso em: 25 Jan. 2024.

VITELLIO, Paola et al. Probiotics in Psychosocial Stress and Anxiety. A Systematic Review. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 29, n. 1, p. 77–83, 2020. Disponível em: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/352>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WALLACE, Caroline; MILEV, Roumen. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. **Annals of General Psychiatry**, v. 16, n. 1, 2017. Disponível em: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-017-0138-2>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WANG, Philip et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. **Lancet**, London, England, v. 370, n. 9590, p. 841–850, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826169/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WANG, Jessica et al. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 1–19, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/584>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WANG, Yiqi et al. Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth: A systematic review of observational studies. **Health Promotion Perspectives**, v. 12, n. 3, p. 249–265, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9808911/>. Acesso em: 23 Jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. Anxiety disorders. **World Health Organization: WHO**, 27 Sep. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. **World Health Organization: WHO**, 2 Mar. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. Depressive disorder (depression). **World Health Organization: WHO**, 31 Mar. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

YATSUNENKO, Tanya et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222–227, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature11053>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

ZAINUDDIN, Muhammad; THURET, Sandrine. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. **British Medical Bulletin**, v. 103, n. 1, p. 89–114, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/bmb/article/103/1/89/344583>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

ZHANG, Hua; TSAO, Rong. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. **Current Opinion in Food Science**, v. 8, p. 33–42, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8882865/>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

ZHOU, Xinghu et al. The prevalence and risk factors for depression symptoms in a rural Chinese sample population. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0099692&type=printable>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

ZIELIŃSKA, Magdalena; ŁUSZCZKI, Edyta; DEREŃ, Katarzyna. Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018–2023). **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2433, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/11/2433>. Acesso em: 24 Jan. 2024.

ZINÖCKER, Marit; LINDSETH, Inge. The Western Diet–Microbiome–Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 365, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/365>. Acesso em: 25 Jan. 2024.

REIS, Daniel J.; ILARDI, Stephen S.; PUNT, Stephanie E. W. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. e0199041, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199041> Acesso em: 15 Fev. 2024.

LACH, Gilliard; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Microbiota-Gut-Brain Axis and Neuropsychiatric Disorders. In: IMMUNOPSYCHIATRY.: Oxford University Press, 2018. p. 103–126. E-book. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780190884468.003.0006>. Acesso em: 15 Fev. 2024.