

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Clara Giani de Mello
Karine Higutsi
Laura Miranda Abreu
Luiza de Jesus Scervino
Natália da Silva Roncáglio

**CORRELAÇÃO ENTRE EIXO CÉREBRO-INTESTINO E O DESENVOLVIMENTO
DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

São Paulo
2022

Clara Giani de Mello
Karine Higutsi
Laura Miranda Abreu
Luiza de Jesus Scervino
Natália da Silva Roncáglio

**CORRELAÇÃO ENTRE EIXO CÉREBRO-INTESTINO E O DESENVOLVIMENTO
DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Mariana Doce Passadore, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo
2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Correlação entre eixo cérebro-intestino e o desenvolvimento de ansiedade e depressão / Clara Giani de Mello... [et al.]. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
61 p.

Orientação de Mariana Doce Passadore.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Ansiedade 2. Depressão 3. Eixo encéfalo-intestino 4. Microbiota I. Mello, Clara Giani de II. Higutsi, Karine III. Abreu, Laura Miranda IV. Scervino, Luiza de Jesus V. Roncáglio, Natália da Silva VI. Passadore, Mariana Doce VII. Centro Universitário São Camilo VIII. Título

CDD: 615.854

Clara Giani de Mello
Karine Higutsi
Laura Miranda Abreu
Luiza de Jesus Scervino
Natália da Silva Roncáglio

**CORRELAÇÃO ENTRE EIXO CÉREBRO-INTESTINO E O DESENVOLVIMENTO
DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**



Professor Orientador Mariana Doce Passadore

Professor Examinador

RESUMO

INTRODUÇÃO: A depressão e a ansiedade são transtornos psicológicos que afetam grande parte da população brasileira e apesar dos esforços intensivos para melhoria no tratamento muitos pacientes apresentam resistência a terapia e medicamentos atuais, visando novas alternativas, torna-se necessário ter um maior conhecimento sobre a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro e a composição da microbiota. **OBJETIVO:** Correlacionar o eixo cérebro-intestino no desenvolvimento da depressão e da ansiedade. **MÉTODO:** A pesquisa foi realizada com base em referências literárias (livros, e-books e monografias) e 84 artigos científicos, cuja seleção foi feita por meio das ferramentas de busca Scielo, Pubmed e ScienceDirect a partir do ano de 2000, nos idiomas português, inglês e espanhol, com a técnica booleana para cruzar palavras-chaves. **RESULTADOS:** O eixo cérebro-intestino é uma via de sinalização entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, e utiliza vias como os sistemas nervoso parassimpático, o imunológico, o neuroendócrino e o circulatório para se comunicar. Fatores emocionais podem induzir respostas físicas, como alterações gastrointestinais, e o intestino por sua vez pode proporcionar estado de tranquilidade ou alarme. As células constituintes do sistema nervoso entérico interagem diretamente com o cérebro e expressam uma resposta decorrente das reações de estresse, levando ao aumento do cortisol e debilitando o sistema imune, podendo levar inclusive à inflamação e dor crônica, o que provoca ansiedade, depressão e outros distúrbios. Bactérias intestinais têm efeitos no organismo e na saúde mental e apresentam forte influência na neuroinflamação, neurotransmissão, modulação de comportamentos de ansiedade, produção de aminoácidos essenciais, entre outras. Estabelecer práticas alimentares mais saudáveis, como o consumo adequado de alimentos ricos em triptofano, como cereais integrais, peixes, oleaginosas, verduras, frutas e legumes é importante para um bom funcionamento do intestino e de forma subsequente para o tratamento da depressão, visto que esse aminoácido sintetiza a serotonina, que no cérebro é responsável pela sensação de bem-estar. Além disso, a prática de exercícios físicos regulares, o controle do estresse e a redução do uso de drogas e álcool são ações capazes de diminuir o risco de prejuízos à saúde mental. **CONCLUSÃO:** Existe uma correlação do eixo intestino-cérebro-microbiota com o desenvolvimento da ansiedade e depressão. São necessários mais estudos científicos aprofundados para o desenvolvimento de novos tratamentos e melhor compreensão da relevância do tema.

Palavras-chaves: eixo cérebro-intestino; depressão; ansiedade e microbiota.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Depression and anxiety are psychological disorders that affect a large part of Brazilian population and, despite intensive efforts to improve treatment, many patients are resistant to current therapy and drugs. Aiming at new alternatives, it is necessary to have a greater knowledge about the bidirectional communication between intestine and brain and composition of the microbiota. **OBJECTIVE:** To correlate the gut-brain axis in the development of depression and anxiety. **METHODS:** The research was based on literary references (books, e-books and monographs) and 84 scientific articles, selected using the search engines Scielo, Pubmed and ScienceDirect from the year 2000, in Portuguese, English and Spanish, using the Boolean technique to cross-reference keywords. **RESULTS:** The brain-gut axis is a signaling pathway between the gastrointestinal tract and the central nervous system, and uses pathways such as the parasympathetic, immune, neuroendocrine, and circulatory nervous systems to communicate. Emotional factors can induce physical responses, such as gastrointestinal changes, and the gut, in turn, it can provide a state of tranquility or alarm. The constituent cells of the enteric nervous system interact directly with the brain and express a response arising from stress reactions, leading to increased cortisol and weakening the immune system, which can even lead to inflammation and chronic pain, leading to anxiety, depression, and other disorders. Gut bacteria have effects on the body and on mental health and have a strong influence on neuroinflammation, neurotransmission, modulation of anxiety behaviors, production of essential amino acids, among others. Establishing healthier eating practices, such as the adequate consumption of foods rich in tryptophan, such as whole grains, fish, oilseeds, greens, fruits, and vegetables, is important for a proper functioning of the intestine and, subsequently, for the treatment of depression, since this amino acid synthesizes serotonin, which, in the brain, is responsible for the feeling of well-being. In addition, regular exercise, stress control, and a reduction in the use of drugs and alcohol are actions that can reduce the risk of damage to mental health. **CONCLUSION:** There is a correlation of the gut-brain-microbiota axis with the development of anxiety and depression. Further in-depth scientific studies are needed to develop new treatments and better understand the relevance of the topic.

Key words: brain-intestinal axis; depression; anxiety and microbiota.

LISTA DE SIGLAS

AF	Atividade física
AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
AMPc	Adenosina de monofosfato cíclico
CCK	Colecistocinina
CPF	Córtex pré-frontal
CRH	<i>Corticotrophin releasing hormone</i> (Hormônio liberador de corticotrofina)
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (Ácido gama-aminobutírico)
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i> (<i>tecido linfático associado ao intestino</i>)
GI	Gastrointestinal
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
HPA	<i>Hypothalamo-pituitary axis</i> (Eixo Hipotálamo-Pituitária-adrenal)
5-HT	5-hidroxitriptamina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LC	<i>Locus coeruleus</i>
LPS	Lipopolissacarídeo bacteriano
NE	Norepinefrina
NK	Natural killer
NMDA	N-metil D-Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SII	Síndrome do Intestino irritável
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNAP	Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGI	Trato Gastrointestinal
VIP	<i>Vasoactive intestinal peptide</i> (Peptídeo intestinal vasoativo)
DGF	Distúrbios Gastrointestinais Funcionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVOS GERAIS	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3. MATERIAL E METÓDOS.....	12
4. DESENVOLVIMENTO.....	13
4.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO	13
4.2 FISIOPATOLOGIA E PREVALÊNCIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	18
4.3 INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO E DA ANSIEDADE	26
4.4 POSSÍVEIS TRATAMENTOS QUE VISAM MELHORA DOS DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS.....	34
4.4.1 Atividade física.....	34
4.4.2 Abuso de álcool e drogas e suas consequências.....	35
4.4.3 Uso discriminado das redes sociais	37
4.4.4 Psicofármacos e psicoterapia	38
4.4.5 Microbiota intestinal	40
4.4.6 Alimentação e suas influências	42
5. CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade e a depressão afetam 18,6 milhões (9,3% da população) e 11,5 milhões de brasileiros (5,8% da população), respectivamente (SAVIOLI, 2019). Ambos os distúrbios são desencadeados por problemas das mais diferentes causas como: desemprego, violência, doenças na família e o estresse cotidiano (IRONSON, 2018). Além de atuarem maltratando o organismo, os indivíduos acometidos passam a negligenciar o autocuidado, não cuidam da sua alimentação e deixam de praticar exercícios físicos, e podem associar outros comportamentos prejudiciais, como o uso do tabaco e do álcool, possibilitando o aparecimento de outras doenças.

A depressão é um transtorno caracterizado pela presença de sintomas e sentimentos que afetam de forma significativa a capacidade de funcionamento do indivíduo. Existem quatro conjuntos de sintomas comuns, entre eles, os emocionais (tristeza, sensação de vazio e irritabilidade), cognitivos (visão negativa sobre si, falta de concentração e memória), motivacionais (falta de persistência e dificuldade em tomar iniciativa) e físicos (mudança no apetite e sono, dores e mal-estar). Existem diversas subcategorias, o que as difere são os aspectos de duração, momento ou etiologia. Existe atualmente uma prevalência de transtornos depressivos durante a adolescência e no início da vida adulta, sendo as mulheres mais vulneráveis aos transtornos de depressão por conta da oscilação hormonal existente (RUFINO, 2018).

A ansiedade é um sentimento de apavoramento e preocupação caracterizado pela combinação de muitas informações e/ou muitos afazeres, com uma consequente excitação do sistema nervoso central. Diferindo-se do “[...] medo que é a resposta emocional a ameaça iminente real ou percebida, a ansiedade é a antecipação de ameaça futura [...]” (DSM-5, 2014, p, 189), e torna-se um transtorno psiquiátrico quando representa emoção desconfortável e inconveniente, surgindo na ausência de ameaça iminente ou relevância suficiente para justificá-la, também apresenta intensidade, persistência e frequência desproporcionais. Seus sintomas incluem tensão motora como tremores, incapacidade para relaxar, fadiga e cefaleia, hiperatividade atômica como palpitação, sudorese, tontura, ondas de frio e calor, falta de ar, irritabilidade e dificuldade de concentração (LOPES; SANTOS, 2018).

Mesmo com esforços intensivos para melhoria no tratamento da saúde mental, 15 a 30% dos pacientes com distúrbios depressivos apresentam resistência à terapia e tratamentos atuais de última geração (SAVIOLI, 2019). Sendo assim, cientistas buscam novas alternativas estudando e criando tratamentos relacionados à melhora da microbiota, a chave da regulação da comunicação bidirecional entre intestino e cérebro (também denominado eixo cérebro-intestino) por ser uma fonte hipotética para alta taxa de distúrbios (DINAN e CRYAN, 2017).

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos, as bactérias, que se multiplicam no trato intestinal. Elas digerem os alimentos, regulam o apetite, controlam o metabolismo, orquestram nosso sistema imunológico e influenciam o humor o que têm grande impacto na acuidade e clareza mental (KELLMAN, 2017). Algumas espécies específicas de bactérias são importantes para a melhora do quadro de transtornos psicológicos, uma vez que seus metabólitos sintetizam substâncias que estão desreguladas em indivíduos acometidos por eles, como neurotransmissores (serotonina e GABA), neuropeptídeos que são substâncias químicas produzidas e liberadas por células cerebrais, sendo fundamentais para compreensão sobre a química das emoções do corpo, de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (por exemplo, acetato, butirato e propionato) e aminoácidos essenciais como o triptofano (RIEDER *et al.*, 2017).

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVOS GERAIS:

Correlacionar o eixo cérebro-intestino no desenvolvimento da depressão e da ansiedade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Descrever os aspectos fisiológicos do eixo cérebro-intestino.

Caracterizar a fisiopatologia e prevalência dos transtornos psiquiátricos depressão e ansiedade.

Discorrer sobre a influência das alterações do eixo cérebro-intestino sobre o desenvolvimento da depressão e da ansiedade.

Avaliar possíveis tratamentos baseados no manejo da função do intestino para melhora dos distúrbios psiquiátricos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho, foi realizada pesquisa em livros, monografias e artigos científicos. Para seleção dos artigos foram utilizadas bases de dados eletrônicas, como Scielo (Scientific Eletronic Librabry Online), PubMed (National Librabry of Medicine, MEDLINE) e ScienceDirect. Os artigos analisados foram publicados a partir de 2000, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foi utilizada a técnica booleana para cruzar palavras-chaves, sendo elas: depressão, ansiedade, eixo intestino-cérebro, microbiota, fisiopatologia da depressão, fisiopatologia TGI, fisiopatologia da ansiedade, fisiologia do eixo intestino-cérebro, tratamento, probióticos, prebióticos, estilo de vida e alimentação.

Inicialmente, foram selecionados 150 artigos e após a leitura dos seus resumos, foram selecionados 84 para compor este estudo.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO.

Cresce a cada dia a discussão em relação a importância de um estilo de vida adequado para a promoção da saúde de todo o organismo, inclusive intestinal, sendo relevante a alimentação nessa questão, principalmente em relação à microbiota.

O sistema digestório é composto por diversos órgãos que se comunicam por meio de duas extremidades com o meio ambiente. O trato gastrointestinal (TGI) é formado por boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto e ânus (AIRES, 2018). O sistema nervoso central (SNC) exerce sobre o intestino o papel de regular funções gastrointestinais como motilidade, secreção, digestão, absorção intestinal, excreção, produção hormonal e de citocinas (SILVESTRE, 2015).

O eixo cérebro-intestino é uma via de sinalização bidirecional entre o TGI e o SNC. Atualmente, sabe-se que a comunicação desse eixo utiliza vias como o sistema nervoso parassimpático, o sistema imune, o sistema neuroendócrino e o sistema circulatório (SOUZEDO, BIZARRO, PEREIRA, 2020).

Por meio da alimentação, o intestino recebe constantemente antígenos, que podem ou não ser patogênicos, por isso, as células intestinais devem proporcionar respostas inflamatórias adequadas para responder às possíveis ameaças a esse tecido, além disso considera-se a camada epitelial intestinal a primeira barreira física de proteção contra esses agentes (GABANYI, 2015).

O TGI confere um vasto conjunto de células do sistema imunológico, contendo inclusive o maior conjunto de linfócitos e anticorpos de todo o organismo. Células como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B são encontradas associadas à mucosa intestinal. Para proporcionar a homeostase deste microambiente, existe a associação entre as células imunológicas já citadas, a microbiota, os movimentos peristálticos e a produção de muco (GONÇALVES, 2016).

Ao longo dos anos, os estudos foram mostrando e comprovando fortes evidências que a microbiota intestinal e os nutrientes provenientes da dieta apresentam funções e influências no sistema imune. Essa relação serve de gatilho

para a criação de novas alternativas terapêuticas baseadas na manipulação desses nutrientes. As bactérias que habitam o intestino exercem diversas outras funções, entre estas, destaca-se a digestão de fibras, sendo essas bactérias capazes de gerar AGCC a partir delas, esses por sua vez apresentam ação anti-inflamatória, estão envolvidos na produção de nutrientes como vitamina K e na proteção contra a invasão da mucosa por agentes patógenos. Além disso, qualquer desequilíbrio na microbiota, denominado disbiose, pode estar correlacionado com diversas doenças, desde as alergias, obesidade e até distúrbios neurológicos (FARIA, 2019).

A microbiota é responsável por modular a permeabilidade seletiva presente na superfície intestinal, e com isso, é capaz de controlar quais células do sistema imune habitarão o TGI, conseqüentemente consegue inibir o acesso dos patógenos tanto no próprio TGI quanto no organismo como um todo. Portanto, é fundamental compreender as bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal para que assim seja possível assimilar como acontecem os processos de interação do organismo com o meio ambiente (GONÇALVES, 2016).

O intestino é o órgão que abriga o maior número de neurônios fora do SNC, localizados na parede do TGI, essa rede neural é denominada sistema nervoso entérico (SNE), capaz de regular todas as funções motoras, secretoras e endócrinas do sistema digestório (AIRES, 2018). Esses neurônios se agrupam, formando os plexos submucoso e mioentérico. O plexo submucoso é uma rede de neurônios que apresenta função de controlar as secreções, a produção de hormônios e o fluxo sanguíneo no TGI, se conecta a células exócrinas na mucosa, células endócrinas na região submucosa e aos receptores da mucosa, e está localizado abaixo da camada muscular da mucosa gastrointestinal. O plexo submucoso conecta-se intensamente ao plexo mioentérico, uma rede que se conecta às camadas musculares do tubo digestivo, constituindo a porção motora do SNE. Ele controla a motilidade gastrointestinal e se localiza entre as camadas musculares circular (interna) e longitudinal (externa) no TGI (MOURÃO JUNIOR, 2021).

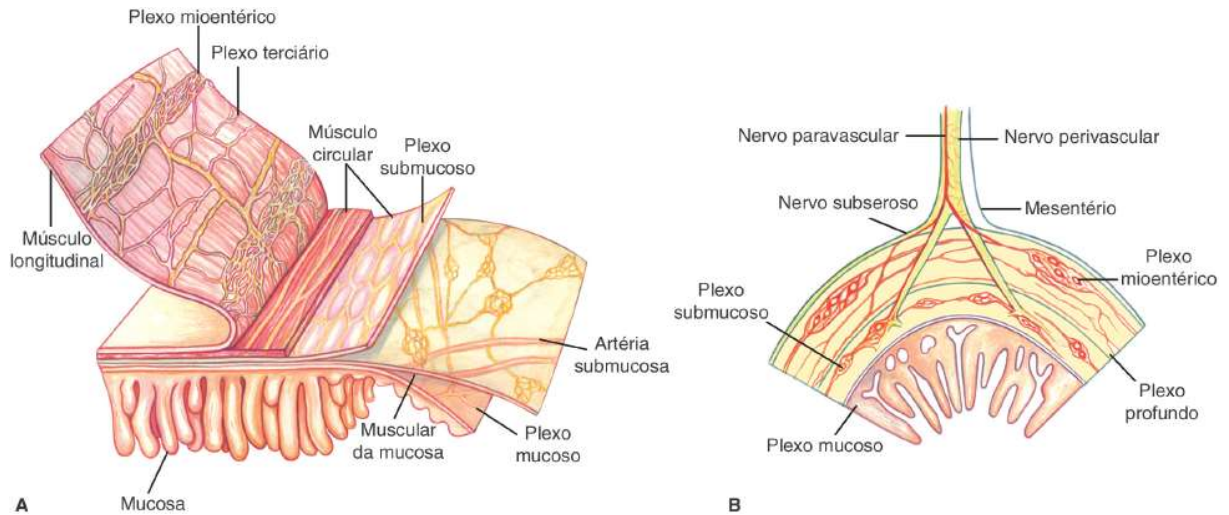


Figura 1 Representação esquemática da rede neural intrínseca do trato gastrointestinal, que mostra os plexos intramurais principais ganglionares (mioentérico e submucoso) A. Corte longitudinal. B. Corte transversal. (AIRES, 2018)

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) atua como um grande e distante gerenciador do SNE, já que os neurônios dos plexos intramurais fazem sinapses com fibras nervosas (MOURÃO JUNIOR, 2021). Essa comunicação ocorre principalmente por meio do sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP), mas também pelo sistema nervoso autônomo simpático que confere, de modo geral, uma ação antagonista ao SNAP (GABANYI, 2015).

A inervação parassimpática do sistema digestório é efetuada pelo nervo vago, composto por nervos que são constituídos de fibras aferentes e eferentes. Cerca de 90% das fibras do nervo vago são aferentes, elas conduzem as informações sensoriais dos receptores que estão presentes em toda a extensão do tubo digestivo, sendo eles mecânicos, químicos e osmossensíveis para a medula cefálica e sacral, em outras palavras transmitem sinais do intestino até o cérebro. Em outra direção, as fibras eferentes conduzem as informações da medula cefalossacral para o sistema digestório (AIRES, 2018). Em paralelo, os receptores já citados se ligam aos neurônios do SNE para desencadear uma série de reflexos sem a menor necessidade de participação dos centros associativos no SNC (MOURÃO JUNIOR, 2021).

Os neurônios do SNE liberam neurotransmissores que são sintetizados nos corpos celulares dos neurônios pré-sinápticos eferentes do SNA, e armazenados em vesículas, nos terminais pré-sinápticos. Em resposta a uma estimulação, quando os

potenciais de ação atingem os terminais pré-sinápticos, as vesículas liberam o neurotransmissor na fenda sináptica que se ligam aos receptores específicos dos neurônios pós-sinápticos desencadeando os potenciais excitatórios ou inibitórios pós-sinápticos. Entre os neurotransmissores mais conhecidos estão a serotonina, acetilcolina, noradrenalina, os peptídeos gastrintestinais: peptídeo vasoativo intestinal (VIP), substância P, neuropeptídeo Y e o peptídeo liberador de gastrina.

As células do TGI secretam peptídeos que podem atuar como hormônios, neuropeptídeos ou citocinas. Os neuropeptídeos com papel de hormônios gastrointestinais são: secretina, colecistocinina (CCK), gastrina, peptídeo inibidor gástrico (GIP), motilina e somatostatina (esta age como hormônio e parácrino) são levados, pela circulação porta, ao fígado e, posteriormente, pela circulação sistêmica, às células-alvo localizadas no próprio sistema digestório, as quais têm receptores específicos para cada hormônio. Os peptídeos GI também atuam fora do TGI, e algumas de suas mais importantes ações envolvem o cérebro (AIRES, 2018; SILVERTHORN, 2017).

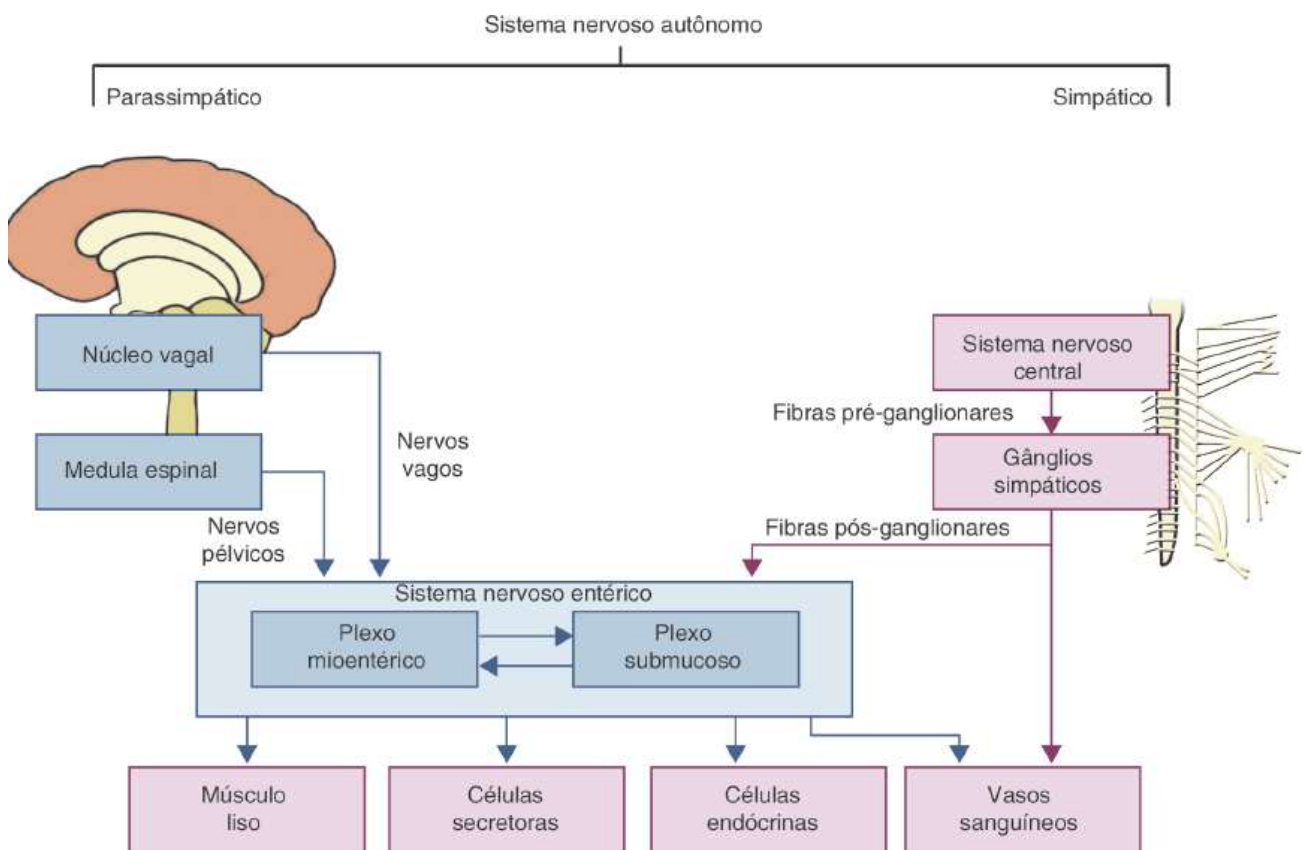


Figura 2 Representação esquemática do sistema nervoso autônomo (SNA) parassimpático e simpático e sua correlação com o sistema nervoso entérico (SNE) (AIRES, 2018).

Apesar do eixo cérebro-intestino ser estudado há décadas e proporcionar relevantes informações sobre a sua comunicação com vias como o sistema nervoso parassimpático (em especial, o nervo vago), o sistema imune, o sistema neuroendócrino e o sistema circulatório, esses achados foram amplamente ignorados pela comunidade de pesquisa psiquiátrica e neurológica. Foi a partir da descoberta da microbiota intestinal que profissionais, a mídia e agências nacionais de financiamento despertaram grande interesse sobre a complexa sinalização bidirecional entre mente, cérebro, intestino e seu microbioma, com isso foram desenvolvidos estudos sobre a suposta ligação com doenças psiquiátricas e neurológicas (MAYER, 2014).

Em 2004, foi desenvolvida por Sudo *et al.*, uma das primeiras pesquisas para investigar o papel da microbiota intestinal na função do SNC, que demonstrou que camundongos livres de germes têm uma resposta exagerada do eixo hipotálamo - pituitária-adrenal (*Hypothalamo-pituitary axis* - HPA) ao estresse de restrição, esse efeito foi revertido pela monocolonização com uma espécie particular de *Bifidobacterium*. Esse estudo motivou muitos outros grupos a investigar o papel da microbiota, e descobriram assim, com análises em roedores livres de germes, uma relação entre a microbiota intestinal e os comportamentos relacionados ao estresse e à ansiedade (MAYER, 2014).

Atualmente, evidências consistentes relacionam a inflamação intestinal e o desequilíbrio da microbiota com síndrome de dor abdominal crônica, distúrbios alimentares, transtornos neurológicos e psiquiátricos (GUALTIERI *et al.*, 2020). Como base para essa conclusão, podemos citar a evidência de que o estresse psicofísico acarreta processos adaptativos pelo sistema neuroendócrino, sendo esse, responsável por regular o eixo HPA, causando o aumento de citocinas inflamatórias e prostaglandinas no intestino, o que pode levar a alterações na composição da microbiota e aumento da permeabilidade intestinal. Além disso, a atividade do eixo HPA apresenta uma consistente influência nos estados fisiológicos e comportamentais, incluindo ansiedade e transtornos de depressão (PACKARD; EGAN; ULRICH-LAI, 2016). Todas essas questões, quando somadas, nos mostram cada dia mais que um equilíbrio no eixo microbiota-intestino-cérebro é capaz de trazer melhoras nas funções do SNC e SNE, em contrapartida, qualquer desequilíbrio nesse eixo causa prejuízos na microbiota, no epitélio e na permeabilidade intestinal,

aumentando endotoxinas na circulação sanguínea, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e mediadores inflamatórios (RINGEL; MAHARSHAL, 2013).

Com a crescente evolução dos estudos, sabe-se hoje que cepas de bactérias probióticas, denominadas psicobióticas, e transplante da microbiota fecal podem possuir aplicações potenciais no tratamento de doenças psiquiátricas, uma vez que ao melhorar a biodiversidade e a saúde da microbiota intestinal tornam capaz a modulação de vias inflamatórias, hormonais e neurais (CHENG *et al.*, 2019; (GUALTIERI *et al.*, 2020). Além disso, os psicobióticos são de grande interesse para a sociedade científica por serem potencialmente livres de efeitos colaterais e cognitivos (SILVA, 2021).

4.2 FISIOPATOLOGIA E PREVALÊNCIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS DEPRESSÃO E ANSIEDADE.

A ansiedade pode ser caracterizada, do ponto de vista fisiológico, como um estado de funcionamento cerebral em que existe uma ativação do eixo hipotálamo - pituitária-adrenal (HPA), causando sintomas como taquicardia, tensão muscular, tontura, insônia, desordens intestinais, entre outros. Já do ponto de vista biológico, a ansiedade é um estado de funcionamento cerebral associado a contextos ambientais, relacionados a momentos já vividos, esses são responsáveis por ativarem sistemas cerebrais associados ao sistema de fuga. Diferentes vias de neurotransmissão participam dos mecanismos de mediação da ansiedade, principalmente os sistemas gabaérgico e serotoninérgico, e os dopamínicos e neuropeptídicos (MELO, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) 9,3% da população brasileira apresenta quadro de algum transtorno de ansiedade, sendo uma das doenças psiquiátricas mais recorrentes atualmente. O número de pessoas com esse transtorno mental cresce diariamente por conta de fatores socioeconômicos, como pobreza e desemprego, e ambientais, como estilo de vida. Outros fatores como sexo, envelhecimento da população e hereditariedade podem ser considerados relevantes para o aumento de taxas, por exemplo, mulheres têm maior probabilidade de desenvolverem transtorno de ansiedade do que homens (SADOCK, 2017).

Os sintomas apresentados por pacientes com transtorno de ansiedade são decorrentes de aumento da função noradrenérgica, visto que existe uma hipótese de

que pacientes afetados por esse distúrbio podem ter o sistema noradrenérgico desregulado, com surtos ocasionais de atividade. Os neurônios desse sistema localizam-se principalmente no *locus coeruleus* (LC) na ponte rostral e ramificam seus axônios para o córtex cerebral, o sistema límbico, o troco cerebral e a medula espinal (SADOCK, 2017). O LC interfere também nos mecanismos de adaptação ao estresse e ao pânico, através de conexões com a amígdalas, estudos realizados em animais mostraram que o estresse provoca liberação de neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina e o fator liberador de corticotrofina, ativando-os (REGALA, 2013).

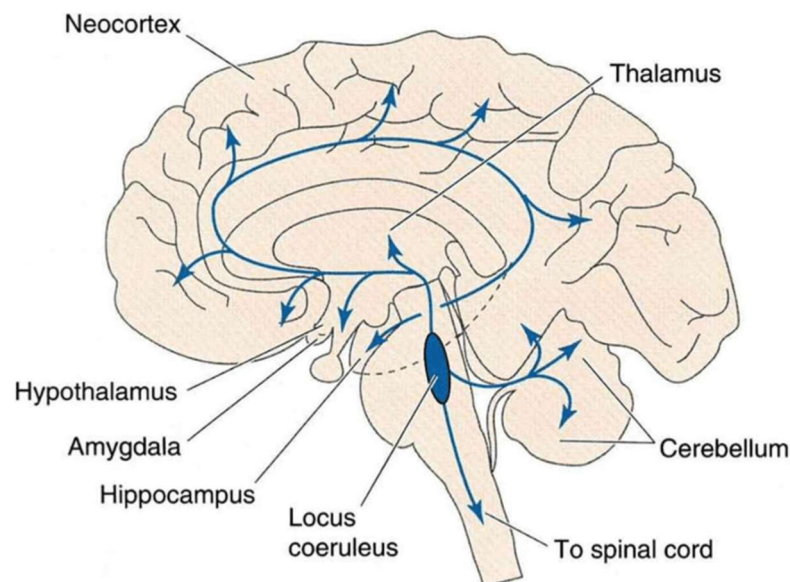


Figure 3 Localização do locus coeruleus (LC), e sistema norepinefrina. (LIN, VARTANIAN, 2018)

Os três principais neurotransmissores relacionados a ansiedade são a norepinefrina (NE), a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Foi observado em diferentes tipos de estresse um aumento no *turnover* de serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) no córtex pré-frontal (CPF), no *nucleus accumbens*, na amígdala e no hipotálamo lateral, essa informação associada a conclusiva eficiência de bupiriona, um agonista dos receptores 5-HT_{1A} para a serotonina, no tratamento de transtornos ansiosos, sugere-se que exista a factual possibilidade de uma relação entre a serotonina e a ansiedade. Todavia, estudos clínicos que avaliam a função de 5-HT nos transtornos de ansiedade obtiveram resultados mistos, já que drogas que causam a liberação de serotonina provocam aumento da ansiedade (SADOCK, 2017).

Aproximadamente 80 a 90% da serotonina do corpo é produzida a partir do aminoácido triptofano derivado da dieta no sistema gastrointestinal, onde exerce função de motilidade e digestão. Esse neurotransmissor é incapaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica, entretanto transmite sinais ao SNC por meio do nervo vago, sinais esses responsáveis por regular o humor e o apetite. O triptofano por sua vez, é capaz de ultrapassar a barreira e consegue, portanto, chegar ao SNC, através de um mecanismo de transporte ativo saturável, gerando a sintetização de serotonina no cérebro (FERRARI, 2020).

Considera-se que o principal neurotransmissor inibitório no cérebro é o GABA, sendo que este é considerado também um aminoácido e possui extrema importância para diversas funções orgânicas. Quando esse é encontrado em níveis incomumente baixos pode causar uma enorme quantidade de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo a ansiedade e a depressão, isso porque para o cérebro atuar de maneira eficaz é necessária uma concentração apropriada de neurotransmissores em regiões específicas do cérebro (WALSH, 2018).

Os neurônios simpáticos pós-ganglionares do SNA liberam norepinefrina, que causa efeitos periféricos generalizados, como taquicardia e aumento da pressão arterial. Neurônios produtores de norepinefrina localizam-se dentro do cérebro, na ponte e na medula, em dois principais agrupamentos: LC e os núcleos noradrenérgicos tegmentais laterais. Imagens cerebrais foram avaliadas e resultaram em achados anormais no hemisfério direito, mas não no esquerdo, esse fato sugere que algumas assimetrias cerebrais podem ser relevantes para o desenvolvimento de sintomas de transtorno de ansiedade em pacientes específicos (SADOCK, 2017).

O cortisol é um hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais e é considerado o principal glicocorticoide endógeno, sendo o mesmo secretado como resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Tal hormônio apresenta diversas funções homeostáticas, metabólicas e imunológicas, além de possuir papel fundamental de mobilizar e reabastecer os estoques de energia e auxiliar no aumento do alerta, da vigília, da atenção e da formação de memória (SILVA, 2018). É possível correlacionar o aumento dos níveis de cortisol com a exposição ao estresse psicológico ou físico, os quais são capazes de gerar reações fisiológicas na tentativa de proteger o organismo contra agentes estressores, entretanto caso essa exposição

seja excessiva existe a possibilidade do desenvolvimento de efeitos adversos graves, como hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, entre outros (ROSA, 2016). O momentâneo aumento da secreção de cortisol interrompe o sistema imune, mantendo a energia e postergando o processo inflamatório, que pode causar a inibição à resposta de luta ou fuga. Além disso, altera o metabolismo para um estado catabólico (disponibilizando energia para combater a causa do estresse). Esse aumento crônico do cortisol pode contribuir para maior intensidade nos sintomas da depressão (KANDEL, 2014).

Outro hormônio aumentado pelo estresse é o hormônio liberador de corticotrofina (*corticotropin release hormone - CRH*) que gera a ativação do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (*hypothalamus-pituitary-adrenal - HPA*) e mais liberação de cortisol. Também inibe diversas funções neurovegetativas, como ingestão de alimento e atividade sexual (KANDEL, 2014).

A depressão é considerada epidêmica e um problema grave de saúde pública, segundo dados obtidos através da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 16,3 milhões de pessoas com mais de 18 anos sofrem de depressão no Brasil, concluiu-se que as regiões urbanas registram maior prevalência dos casos (10,7%), enquanto as áreas rurais apresentam índices menores (7,6%). Essa doença pode trazer grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar e como consequência, pode levar em muitos casos, ao suicídio, sendo segundo a OMS, aproximadamente 800 mil casos por ano. Observa-se que mulheres são mais suscetíveis a desenvolverem um quadro depressivo, com dados de 14,7%, contra 5,1% dos homens.

A etiologia da depressão não está completamente esclarecida, entretanto sabe-se que existe uma influência tanto genética quanto ambiental para seu desenvolvimento. De acordo com Sousa (2020), a herdabilidade da doença é de cerca de 35%, logo familiares de primeiro grau de pacientes têm um risco 3 vezes maior para desenvolver a patologia do que a população geral. Visto que a depressão é poligênica e as apresentações clínicas são relativamente distintas, não há uma evidência concreta de que existem genes de risco. Entretanto genes mais expressivos estão relacionados a teoria das monoaminas e ao neurotrofismo. Estão sendo discutidas, nos dias atuais, outras hipóteses; entre estas, ganha destaque aquela que

enfoca a participação dos sistemas endócrino e imune (VISMARI, ALVES, NETO, 2008). Dentre os fatores ambientais, pode-se destacar o estresse crônico ou precoce e traumas emocionais (SOUSA, 2020).

Na depressão, observa-se uma falha na transmissão sináptica, sendo que alguns neurotransmissores não se ligam a receptores pós-sinápticos, dessa forma não disparam impulso elétrico que dariam continuidade à transmissão (KANDEL, 2014). Outros mecanismos fisiopatológicos propostos na literatura científica foram alterações na neurotransmissão monoaminérgica, hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e anormalidades na neurogênese (MILENKOVIC, 2019).

A fisiopatologia da depressão é estudada há anos, em 1965 surgiu uma das mais conhecidas hipóteses, denominada hipótese monoaminérgica, que consiste na redução das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) na fenda sináptica, resultando então na depressão. Baseando-se nisso, foram desenvolvidos os medicamentos para o tratamento da depressão, conhecidos como antidepressivos, os quais são responsáveis por causar o aumento da concentração das monoaminas em desequilíbrio no SNC (SOUSA, 2020). Entretanto, estudo de Binder (2022), mostrou que a taxa geral de funcionalidade dos antidepressivos tem sido baixa, provando que a hipótese monoaminérgica, por mais que sólida, não explica por completo a dinâmica dos transtornos psiquiátricos.

Sabe-se que os principais neurotransmissores relacionados aos transtornos depressivos são a noradrenalina e serotonina, já que atuam comandando as áreas límbicas do cérebro com função de aumentar a sensação de bem-estar, criando felicidade, bom apetite, desejo sexual adequado e equilíbrio psicomotor, entretanto o excesso dessa ativação pode levar ao estado de mania, onde existe perda do controle do próprio comportamento (GUYTON, 2017).

Embora a hipótese monoaminérgica tenha sido importante e relevante, não foi capaz de esclarecer todas as infinitas possibilidades de relações e gatilhos envolvidos na fisiologia da depressão, por isso novas teorias foram e estão sendo estudadas, como a atuação das monoaminas nas membranas pós-sinápticas, em segundos mensageiros e suas cascatas intracelulares, usando de base estudos que mostraram

que tratamentos crônicos com antidepressivos eficazes tinham em comum a dessensibilização de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) (LAGE, 2010).

Além das monoaminas, esclareceu-se através da literatura que existem outros neurotransmissores envolvidos nos transtornos de humor, tendo também suas ações moduladas por neuromediadores. Por exemplo, o receptor de N-metil D-Aspartato (NMDA) é ativado por neurotransmissores excitatórios como glutamato e acetilcolina, porém com a ação de um antagonista do NMDA, os neurotransmissores excitatórios serão conduzidos à diferentes regiões do cérebro, causando uma hiper estimulação nos neurônios pós-sinápticos, esse efeito, quando prolongado, pode causar danos irreversíveis em regiões cérebro corticais e límbicas, relacionadas diretamente às condições de depressão (DUTTA, 2021; HANSEN, 2018).

Um gatilho comumente associado ao quadro depressivo é o processo inflamatório e o aumento do estresse oxidativo. No quadro depressivo existe uma série de ativações de respostas imunoinflamatórias, podendo citar a elevação do número de leucócitos sanguíneos periféricos, adição da razão CD4+/CD8+, aumento na concentração plasmática de proteínas de fase aguda (como a haptoglobina e proteína C reativa), redução da resposta celular a substâncias capazes de estimular proliferação celular, diminuição de número de linfócitos e da atividade de células *natural killer* (NK) e alteração na expressão de antígenos. A evidência responsável por confirmar a associação entre inflamação crônica e o distúrbio depressivo, foi o notável aumento de níveis da proteína C reativa, citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1 beta, interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa), e a presença de doenças inflamatórias periféricas como a síndrome do intestino irritável (SII), artrite reumatoide e esclerose múltipla. De acordo com estudos, as quimiocinas responsáveis pela migração das células imunes para o local da infecção e por recrutar células para o reparo e manutenção, podem ser consideradas possíveis marcadores de transtornos depressivos, uma vez que estão correlacionadas ao diagnóstico dessa doença, apresentam também função na modulação neuroendócrina, quimiotaxia, adesão celular e neuroinflamação (MILENKOV, 2019).

Indivíduos acometidos pela depressão podem apresentar anormalidades em diferentes regiões cerebrais, sendo essas anormalidades capazes de causar perda de volume cerebral. Foi observado que anormalidades no córtex frontal podem ser

responsáveis por causar dificuldade cognitiva, já no hipocampo essas anormalidades poderão estar relacionadas com dificuldade de memória, assim como nos gânglios da base e na amígdala. Torna-se importante destacar que dentre as quatro regiões cerebrais já citadas, duas estão relacionadas também à regulação das emoções, sendo essas, o hipocampo e a amígdala, juntamente ao CPF e o cíngulo anterior (MALIK; MUMTAZ, 2019).

Ressalta-se que as emoções apresentam um papel fundamental na saúde, visto que em doenças como ansiedade e depressão, uma ou mais emoções estarão presentes. As emoções, principalmente as capazes de causar adoecimento, são consideradas um reflexo fisiológico decorrente de um sentimento e potencialmente levam a alterações em sistemas do organismo (CARDOSO, 2006).

Já foi dito anteriormente sobre a parte fisiológica da depressão, entretanto nenhum fator isoladamente é capaz de causar a doença, uma vez que ela é considerada uma consequência da interação entre diversos fatores, entre eles os biológicos, históricos, ambientais e psicológicos. Em virtude de inúmeras alterações relacionadas aos fatores anteriormente descritos, a vida do paciente passa por mudanças drásticas em diversas áreas e aspectos e por isso é de extrema importância discutir também sobre a sintomatologia e as emoções vivenciadas por pacientes acometidos por essa doença (ANDRADE, 2017). Pode-se citar uma série de fenômenos negativos vinculados a depressão, sendo eles causados pelas alterações e interações entre sintomas fisiológicos e emocionais comumente existentes na doença, destacam-se sono desregulado, mudanças no apetite, fadiga, pensamentos catastróficos, excesso de culpa, desorganização, autoisolamento e tentativa de suicídio (RODRIGUES, 2000).

A depressão emerge a partir de uma percepção negativa da realidade por parte do paciente, originando emoções como insatisfação, irritação, vergonha, medo, rancor, pena, desamparo, inutilidade e desespero, sendo elas estabelecidas aos poucos e de forma, muitas vezes, imperceptível, tanto pelo paciente quanto por pessoas envolvidas em seu círculo social. A convivência diária do depressivo com as emoções citadas ocasionam um sofrimento comparativo à dor, sentida apenas por quem é acometido pela síndrome. Portanto, esse distúrbio não se caracteriza como uma simples tristeza, e sim com uma imersão ao estado de tristeza diário, durante

semanas ou até meses. É importante fazer essa distinção, já que muitas vezes o "estar triste" é comparado com a depressão, comparação essa que acaba por diminuir o real sofrimento sentido por um paciente deprimido. Ainda mais, majoritariamente considera-se que pacientes com tal doença demonstrarão humor triste e deprimido em seu cotidiano, entretanto, essa nem sempre é uma realidade, visto que muitas vezes o indivíduo pode camuflar seus sentimentos e humor. Isso pode acontecer quando algumas características atípicas, como, reatividade do humor, acontecem com frequência enquanto existe um quadro depressivo, ou seja, o paciente pode apresentar-se eufímico por longos períodos, quando o cenário externo está favorável (DSM-5, 2014 p.186; MATOS, 2006).

O hábito alimentar do indivíduo acometido por depressão ou ansiedade sofre alterações em razão a desmotivação e abatimento vividos, em diferentes aspectos como a vida social e a preparação de suas refeições. Esse estado emocional, pode causar a diminuição do apetite, rejeições alimentares ou compulsão alimentar (FRANÇA *et al.*, 2012). Nesse contexto pode-se destacar que estas alterações levam a possíveis problemas de saúde ou piora do quadro em todas as faixas etárias. Em adolescentes há uma relevante preferência à alimentos ricos em carboidratos, isso se estende entre os idosos também, visto que há uma associação entre a depressão e fatores alimentares nessa fase da vida, como um grande interesse por alimentos doces (GIOVANNINI *et al.*, 2020).

Todas essas questões reforçam a teoria de que o comportamento alimentar é diretamente relacionado às emoções vividas e sentidas por todos, e ainda, é importante destacar que as escolhas alimentares estão também associadas as condições socioeconômicas, culturais e psicológicas (MOTA, 2012).

Em vista dos argumentos apresentados fica nítida a importância do estado emocional para que seja possível a manutenção da saúde mental. Além disso, a relação entre os comportamentos, emoções e funcionamento do cérebro deve ser investigado pela neuropsicologia, através do estudo cerebral e neural, para que assim novos diagnósticos, tratamentos e prevenções possam vir a existir (ANDRADE, 2017).

4.3 INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO E DA ANSIEDADE.

Situações de nervosismo, ansiedade ou estresse podem provocar uma sensação de mal-estar estomacal, portanto, considera-se que fatores emocionais podem induzir respostas físicas diversas, incluindo desconfortos gastrointestinais. Sendo assim, é possível constatar a ligação entre o TGI e o cérebro, um eixo bidirecional, ou seja, enquanto o cérebro pode provocar um aperto no estômago, o intestino pode proporcionar ao sistema nervoso estado de tranquilidade ou alarme.

O eixo é capaz de causar possíveis interferências em processos de digestão, absorção, secreção e saciedade, além de alterações psíquicas em tomadas de decisões, afetividade e humor, visto que as células presentes no trato digestivo, constituintes do SNE, são capazes de se comunicar diretamente com o cérebro e sentir reações decorrentes de estresse, pois ele envia sinalizações para os sistemas nervoso, imunológico e hormonal. Essa resposta à perturbação no intestino eleva os marcadores de cortisol e debilita o sistema imune, podendo levar inclusive à inflamação e dor crônica. Caso a exposição a um agente estressor seja recorrente, pode ocasionar uma inflamação crônica, que poderá ter início com sintomas físicos facilmente confundidos com reações cotidianas (indigestão, refluxo, constipação, elevação do peso e indisposição), que poderão passar a interferir também no humor, gerando ansiedade, depressão e outros distúrbios. Desse modo, é muito importante entender e respeitar seu próprio intestino e organismo, física e mentalmente (PERLMUTTER, LOBERG, 2015; SMITH, 2019).

Ressalta-se que para a compreensão dos distúrbios neurológicos é necessário conhecer a microbiota intestinal e suas implicações nas alterações dos sistemas hormonal, metabólico, imunológico e conseqüentemente no eixo intestino-cérebro. Na atualidade, a sociedade científica promove um vasto conhecimento sobre a relação entre ao que somos expostos desde o nascimento e a nossa saúde ao longo da vida.

Sugere-se que o momento do parto seja o primeiro contato do bebê com bactérias, sendo que depende fundamentalmente do tipo de parto realizado, visto que os bebês que nascem por cesariana são colonizados por bactérias presentes na pele e no ambiente hospitalar higienizado e os que nascem de parto normal recebem

bactérias vaginais e fecais da mãe, predominantemente as bifidobactérias, que são capazes de inibir o desenvolvimento de microrganismos maléficos, estimular a capacidade imune, prevenir possíveis diarreias, sintetizar vitaminas e outros nutrientes e até mesmo proteger contra o câncer (ROWLANDS, 2017). Entretanto, evidências mostram bactérias presentes no ambiente intrauterino, trazendo à tona a sugestão de que a microbiota da criança pode ser estruturada antes mesmo do nascimento, colocando em discussão o preceito de que esse ambiente e o feto são estéreis (BORRE *et al.*, 2014). De acordo com D'Argenio, (2018), os micróbios são capazes de colonizar o líquido amniótico, a placenta e o cordão umbilical, esse fato sustenta a hipótese de que além dos microrganismos presentes no útero da mãe poderem colonizar o organismo do feto, eles podem ser responsáveis por executar funções no desenvolvimento fisiológico do bebê e no risco aumentado para doenças durante a vida adulta.

Durante a infância e a adolescência o organismo vive momentos cruciais em relação ao desenvolvimento do cérebro e da microbiota, devido a isso, as mudanças enfrentadas nessa fase são capazes de alterar a funcionalidade do eixo intestino-cérebro, prejudicar a saúde e ampliar o risco para distúrbios neurológicos (BORRE *et al.*, 2014; JASPER, 2019; SOUZEDO, BIZARRO, PEREIRA, 2020).

Os hábitos alimentares no decorrer da vida são um dos fatores essenciais para a colonização de espécies comensais no intestino, já que alterações nos mesmos podem acarretar modificações na comunidade entérica. Dentre essas mudanças, nota-se que uma boa alimentação rica em consumo de probióticos e prebióticos (presente nas fibras) é fundamental para a saúde mental, visto que estimula o crescimento de uma microbiota intestinal saudável (SILVESTRE, 2015).

Já uma má alimentação, baseada em excesso de gordura animal e deficiente de fibras pode levar a uma disbiose intestinal. Essa condição clínica é caracterizada pelo desequilíbrio ou alteração da microbiota e está associada a diversas doenças, tanto agudas quanto crônicas (CONG *et al.*, 2016). Devido a influência da microbiota em aspectos fisiológicos, disbioses são capazes de provocar doenças em ascensão no mundo globalizado, como as metabólicas (obesidade e diabetes), neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) e comportamentais psiquiátricas (autismo, depressão e ansiedade) (ANDREO-MARTÍNEZ; GARCÍA-MARTÍNEZ;

SÁNCHEZ-SAMPER, 2017). A estruturação da microbiota depende não só de fatores já citados, mas também de fatores genéticos, saúde materna, nutrição subsequente e exposição materna e pós-natal a antibióticos (YARANDI *et al.*, 2016).

Alimentos como farinhas refinadas e açúcares são substratos energéticos para bactérias ruins e exterminadoras das boas, que produzem o triptofano, um aminoácido essencial (não sintetizado pelo organismo) que deve ser consumido através da alimentação, estando presente em alimentos como banana e legumes. Esse exerce funções associadas ao sistema nervoso, como efeito calmante e supressor da ansiedade, da depressão e dos distúrbios do sono, isso porque esse aminoácido é o precursor da serotonina, hormônio relacionado ao bem-estar, que apresenta efeitos: antidepressivo-ansiolítico, indutor do sono, analgésico além de atuar controlando impulsos, modulando o apetite e a mobilidade intestinal, bem como a secreção de líquido entérico (ROWLANDS, 2017).

Diante do exposto, percebe-se que diminuir o consumo de produtos industrializados e preocupar-se com a alimentação são fatores capazes de promover bons níveis de serotonina, salientando o quanto a nutrição é capaz de promover auxílio na saúde mental. Além do mais, médicos estão convictos de que alterações na alimentação são mais eficazes do que uso de antidepressivos, isso porque entre os mecanismos utilizados em medicamentos para depressão inclui-se o aumento da disponibilidade de serotonina no cérebro, porém, já se sabe que cerca de 85% da serotonina disponível no corpo é sintetizada pelas células nervosas intestinais, logo deve-se existir um foco em tratamentos que visem a saúde intestinal (PERLMUTTER; LOBERG, 2015).

A carência de serotonina à nível cerebral pode levar ao pessimismo e à nível intestinal pode atuar restringindo a motilidade, levando a prisão de ventre que causa também um desequilíbrio emocional, já que a diminuição do peristaltismo eleva os danos orgânicos e emocionais. Indivíduos com prisão de ventre tendem a ter comportamento controlador e perfeccionista, podem ser rancorosos e propensos a depressão, já indivíduos que sofrem com episódios diarreicos, como pacientes com SII podem apresentar insegurança, estresse e medos, além de terem tendência a ansiedade, pânico e falta de concentração (ROWLANDS, 2017). Outros neurotransmissores também são produzidos no intestino, entre eles, vale ressaltar o

GABA, uma vez que atua promovendo sensação de calma e relaxamento, participando de processos relacionados à saúde mental (SILVESTRE, 2015).

Em relação a produção de neurotransmissores (serotonina, glutamato e GABA), as bactérias intestinais são capazes de exercer forte influência, mas além disso, têm efeitos no organismo e na saúde mental também, como: desenvolvimento neural, neuroinflamação, neurotransmissão, ativação de agentes estressores, modulação de comportamentos de ansiedade, produção de aminoácidos essenciais (como triptofano) e AGCC, além da ativação do sistema imunológico (ativando, portanto, quimiocinas e citocinas inflamatórias) (IANNONE *et al.*, 2019). Essas descobertas se deram por diversos estudos, como a pesquisa de Sudo *et al.* (2004) em que ratos livres de germes foram expostos à um cenário estressor e após esse evento, apresentaram hiperativação do eixo HPA e redução de fator neurotrófico (uma neurotrofina essencial para a neurogênese). De forma subsequente, os ratos foram colonizados com *Bidifobacterium infantis* (probiótico), que gerou uma resposta de estabilidade do eixo HPA. Mais tarde, a comunidade científica solidificou o pressuposto de que intervenções com probióticos tornam possível a diminuição de comportamentos ansiosos e depressivos.

Já esclarecido sobre a importância do eixo intestino-cérebro, existiu uma maior necessidade e interesse no assunto, com isso a sociedade científica encontrou uma forma para estudar as influências entre o cérebro e o intestino: o transplante fecal. Através da coleta de material fecal de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) que mais tarde foram transplantados e introduzidos em ratos estéreis, foi possível observar que os animais passaram, após o transplante, a apresentar anedonia (incapacidade de sentir prazer em atividades normalmente agradáveis) e comportamento ansioso, além de aumento em marcadores inflamatórios relacionados a TDM. Esse estudo serviu como uma forte evidência de que mudanças na microbiota intestinal associadas à depressão, podem ser uma causa, e não uma consequência do distúrbio, dando abertura para uma possível estratégia terapêutica para o desenvolvimento de novos antidepressivos (KELLY *et al.*, 2016).

Outro estudo, conduzido por Kurokawa *et al.* (2018), realizado no Japão em 2018, reforçou essas evidências mediante a participação de pacientes diagnosticados com SII, diarreia ou constipação funcional que receberiam um transplante de

microbiota fecal para tratamento dos sintomas já citados. Entre esses pacientes, parte deles apresentavam sintomas psiquiátricos associados. Esse transplante não causou sintomas adversos, muito pelo contrário, a alteração da microbiota fecal resultou em melhoras significativas nos sintomas gastrointestinais, na ansiedade, depressão e na qualidade do sono.

Como já citado anteriormente, a disbiose altera a concentração bacteriana e decorrente dessa alteração a parede intestinal que tem função de incorporação de nutrientes e barreira contra a aderência de bactérias à mucosa intestinal, sofre um desarranjo, aumentando sua permeabilidade, com isso, o problema que antes era apenas intestinal, torna-se geral, podendo afetar todo o organismo. Esse desarranjo ocorre devido ao enfraquecimento e/ou mal funcionamento das junções que estão entre as células epiteliais, fazendo com que elas se abram por erro ou pelo aumento excessivo de bactérias patogênicas e gliadina (proteína do glúten) que leva a produção exagerada da proteína zonulina, responsável pela abertura e fechamento das junções. Conseqüentemente há uma desregulação de seu papel fundamental de controlar o fluxo entre o intestino e o sangue, com isso perde-se o controle da entrada de partículas, substâncias, bactérias e outros organismos, além de frequentemente agentes patógenos, gerando uma maior vulnerabilidade em relação ao desenvolvimento de doenças, requisitando assim o sistema imunológico (STURGEON; FASANO, 2016). Por meio da permeabilidade intestinal, a microbiota exerce, através do aumento dos lipopolissacarídeos circulantes (LPS) a capacidade de moldar os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), alterar o eixo HPA e as vias neurais. Além disso, os movimentos peristálticos, a função sensorial e secreções são afetados pelo cérebro, mediante nervo vago (IANNONE *et al.*, 2019).

Por sua vez, esse sistema imune vai gerar respostas imunoinflamatórias, como a liberação exacerbada de anticorpos e por conseguinte uma inflamação, que caso seja recorrente ou permanente poderá prejudicar o funcionamento de outros órgãos, inclusive do cérebro, podendo ocasionar doenças psicológicas e autoimunes, diabetes e câncer (ROWLANDS, 2017). Vale ressaltar que cerca de 80% de todo o sistema imunológico do organismo humano está localizado no intestino, reforçando sua importância e capacidade de agir e controlar diversas funções de forma autônoma, uma vez que possui um sistema imunológico próprio, o tecido linfático associado ao intestino, mais conhecido como GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) (PERLMUTTER; LOBERG, 2015).

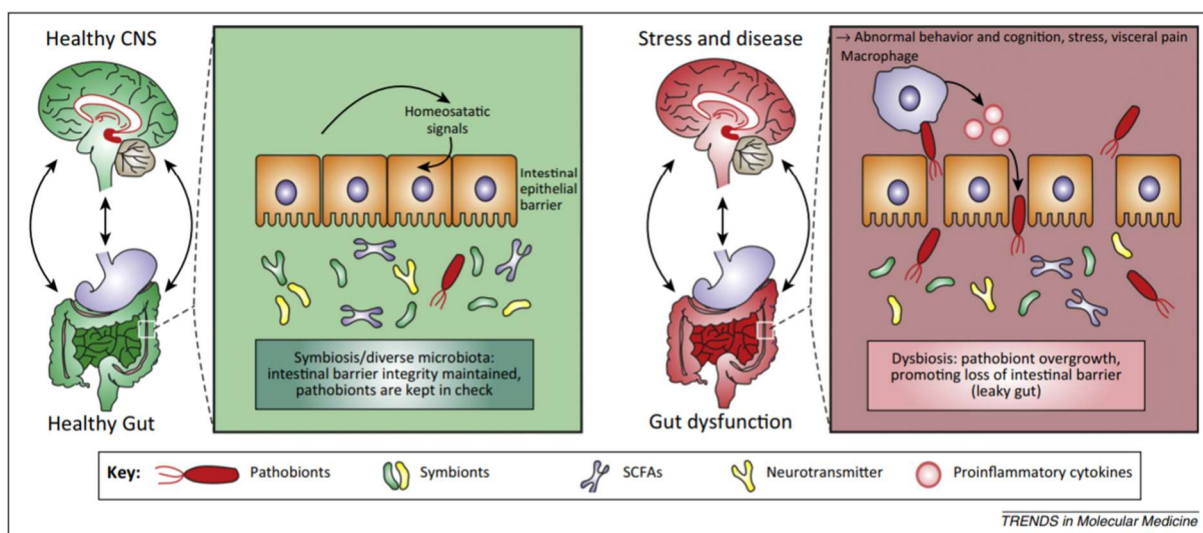


Figura 4 - Comunicação do eixo microbiota intestino cérebro na saúde e na doença.

(Esquerdo) em condições saudáveis, a predominância de bactérias simbióticas, uma barreira intestinal intacta, uma imunidade inata saudável controla o crescimento excessivo de patobiontes dentro do trato intestinal e função intestinal saudável sustentam a relação simbiótica entre a função do SNC e a microbiota intestinal. (Direita) sob estresse patológico e/ou em condições de doença, a disbiose intestinal pode influenciar de forma contrária a fisiologia intestinal, levando a sinalização inadequada do eixo cérebro-intestino e consequências associadas para as funções do SNC e condições da doença. O estresse ao nível do SNC pode afetar também a função intestinal e levar a perturbações da microbiota. Uma mudança no equilíbrio de simbiotes e patobiontes favorecem o supercrescimento de patobiontes, e resulta na disbiose, o que pode induzir uma inflamação. Durante as respostas inflamatórias, os macrófagos contribuem para a patogênese por meio de respostas inadequadas a estímulos microbianos entéricos, eliminação ineficiente de micróbios dos tecidos dos hospedeiros, prejudicadas respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e perda da função da barreira (intestino solto;). Isso promove o aumento da translocação de componentes bacterianos patogênicos da mucosa intestinal para a circulação sistêmica, ativando a imunidade inata, caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias, que resulta em inflamação sistêmica e função intestinal anormal. Esses mecanismos podem levar ao comprometimento da função do SNC, como alterações neuroquímicas, cognitivas e no comportamento, resposta ao estresse e dor visceral.

Adaptado de BORRE, 2014

Mudanças na microbiota estão relacionadas diretamente à depressão, um dos fatos responsáveis por fortalecer esse pressuposto é a evidência de que a colonização da microbiota de indivíduos saudáveis é diferente da de depressivos, pois esses

apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios e diminuída diversidade de bactérias intestinais. De acordo com o resultado da pesquisa de AIZAWA *et al.* (2016), concluiu-se que *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* estão em menores quantidades no organismo dos pacientes acometidos pela depressão e ansiedade (MESSAOUDI *et al.*, 2011). Ainda mais, na literatura já foi identificado que pacientes com TDM apresentaram níveis elevados de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* e simultaneamente redução de *Firmicutes*.

Uma das primeiras hipóteses responsáveis por questionar a relação entre depressão e microbiota surgiu no século 20, época em que George Porter Phillips conduziu um estudo com a finalidade de entender se seria possível melhorar o quadro depressivo de um indivíduo, tratando o intestino. Essa teoria surgiu, pois o químico britânico percebeu, durante seus dias nas enfermarias do Bethlem Royal Hospital, em Londres, que pacientes melancólicos apresentavam comumente um quadro de constipação severa associado, juntamente a outros desequilíbrios em processos metabólicos (unhas fracas, cabelos opacos e pele amarelada). Nesse estudo, Phillips acompanhou 18 pacientes que apresentavam um quadro depressivo, e os ofereceu uma dieta de baixo teor calórico, sem a presença de carnes (exceto peixes) e ofertou também kefir (bebida láctea fermentada), nessa bebida continham bactérias lactobacillus, conhecidas por facilitar a digestão. Obteve-se como resultado que dos 18 pacientes testados, 11 deles foram curados completamente e 2 apresentaram melhora do quadro. Com isso, chegou-se à conclusão de que bactérias intestinais são capazes de influenciar o bem-estar mental dos indivíduos (JASPER, 2019).

Atualmente existem diferentes tipos de antidepressivos, dentre eles, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Esses apresentam ação contra bactérias gram-positivas *Staphylococcus spp.* (patobionte, bactérias que habitualmente não causam danos à saúde) e *Enterococcus spp.* que são capazes de deter o desenvolvimento de patógenos intestinais (*Escherichia coli* e *Yersinia enterocolitica*) e como consequência, podem auxiliar no restabelecimento da composição da microbiota de forma a mantê-la saudável e, por conseguinte, promover o equilíbrio do eixo (KOOPMAN; AIDY; CONSORTIUM, 2017).

Já se sabe que o sofrimento psicológico, estresse, separação materna no início da vida e experiências traumáticas na infância como abuso, são capazes de

intensificar a ativação de mastócitos que se comunicam com o SNE podendo provocar alterações na funcionalidade intestinal, atuando como importante agravante de distúrbios gastrointestinais funcionais (DGF) que incluem SII e a dispepsia funcional (KOLOSKI; HOLTMANN; TALLEY, 2020). Um estudo de Kanuri *et al.* (2016) buscou entender os efeitos adicionais que o abuso (sexual, físico e emocional) podem causar na SII. Para isso 272 pacientes com SII e 276 pacientes sem DGF atendidos em uma clínica, foram observados. Puderam concluir que os pacientes que passaram por duas ou três formas de abuso, apresentavam sintomas de SII mais críticos quando comparados a pacientes que passaram por uma ou nenhuma forma de abuso. Além disso, esses agravantes podem elevar os níveis de citocinas pró-inflamatórias e neurotransmissores que estão relacionados a comportamentos de ansiedade e depressão. Essas citocinas secretadas como consequência da resposta imune possuem influência direta na secreção de neurotransmissores (norepinefrina), ou indireta, influenciando enzimas a converterem levodopa em dopamina e norepinefrina, e metabolizando monoaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina). A diminuição de enzimas vem sendo relacionada ao TDM, em virtude da não metabolização de monoaminas, que leva a redução das mesmas e reforça a hipótese monoaminérgica (KOOPMAN; AIDY; CONSORTIUM, 2017).

Ademais, evidências concretizadas através de análises em estudos realizados com humanos trouxeram à tona o aumento da translocação bacteriana na depressão e reforçaram a conjectura que estresse crônico pode atuar na permeabilidade intestinal, aumentando-a, o que pode ser revertido com o uso de probióticos. Visto isso, novos tratamentos com objetivo de substituir os medicamentos tradicionais estão surgindo (IANNONE *et al.*, 2019).

4.4 POSSÍVEIS TRATAMENTOS QUE VISAM MELHORA DOS DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Considerando os distúrbios como ansiedade e depressão sabe-se que além do tratamento e controle, é muito importante visar também a prevenção, nesse sentido ressalta-se que o estilo de vida e a alimentação têm grande relevância e são capazes de reduzir de forma significativa as chances de desenvolvimento de tais distúrbios. Por isso, ao notar-se sintomas relacionados a esses, estabelecer práticas alimentares mais saudáveis, exercícios físicos regulares, diminuição do estresse, e ainda conscientizar-se sobre a influência das redes sociais e uso de drogas e álcool na saúde mental pode ser decisivo para controlar o agravamento da doença. Entretanto para além do estilo de vida adequado, é importante ressaltar que o tratamento psicológico associado ao farmacológico é de grande valia para evolução dos sintomas (SEZINI; GIL, 2014). Ainda mais, há uma crescente de novos tratamentos, como por exemplo os psicobióticos, que visam o tratamento da doença através do equilíbrio da microbiota e melhora do eixo intestino-cérebro (GUALTIERI *et al.*, 2020).

4.4.1 Atividade física

Indivíduos sedentários apresentam uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos e ansiosos quando comparados à praticantes de exercício físico regular, logo essas são práticas que interferem na prevenção dos sintomas e no tratamento das doenças (PIRES *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo transversal de SCHUCH (2019), há resultados consistentes em distintos países e culturas que praticantes com maiores taxas de atividade física (AF) apresentam diminuição dos sintomas depressivos e ansiosos, ou seja, a redução dos sintomas já preexistentes é auxiliada pelo treinamento físico constante. A AF tem capacidade de melhorar fatores psicológicos, tendo em vista que a atividade dispersa os estímulos estressores, gerando uma melhor qualidade de vida, melhora geral da autoestima, autoconfiança, aumento dos estímulos do SNC e maior interação e convivência social. Já a melhora dos fatores biológicos tem se relacionado à ação da endorfina, hormônio similar ao efeito da morfina que produz um estado de euforia e melhora a alteração de uma ou mais monoaminas cerebrais relacionadas à satisfação, prazer, sono, humor e apetite (GOLÇALVES, 2018). Ainda mais, a AF

proporciona maior expressividade nas enzimas anti-inflamatórias e antioxidantes e diminuição de interleucina-6 (IL-6) sérica, aspectos correlacionados também com a diminuição dos sintomas (SCHUCH, 2019).

Muitas pessoas que vivenciam ansiedade não procuram ajuda médica, e quando procuram, tem dificuldade ou não aceitam intervenções psicológicas e/ou farmacêuticas, preferindo auto cuidar da sua condição utilizando de outros métodos, que podem acarretar prejuízos à saúde, por isso é necessário buscar um profissional da área especializado para orientações e acompanhamento. Um dos métodos adotados por parte destes indivíduos é o exercício físico, que de fato pode auxiliar no tratamento terapêutico e ser mais econômico comparado à tratamentos com fármacos, entretanto essa substituição só pode ser realizada após avaliação médica comprovar que o indivíduo não precise realizar uso de remédios (JULIÃO, 2021).

A atividade física é apontada por Aníbal e Romano (2017) como um tratamento não convencional seguro para tratar a depressão, equivalente à psicoterapia em relação à eficácia, além de não apresentar os efeitos colaterais dos fármacos utilizados, entretanto esclarecem que tal intervenção não deve excluir as terapias convencionais (GONÇALVES, 2018). Tanto a atividade física aeróbia quanto os exercícios resistidos demonstram ser eficazes no controle dos sintomas, portanto a prática combinada de ambas as modalidades pode ser de grande valia para o tratamento. Mas para que seja benéfico e constante, os profissionais devem se atentar e observar sinais de desinteresse e caso ocorram, propor modificações para adequar à rotina e gosto do paciente, visto que o estímulo com base na motivação é de extrema importância para adesão. Para além dos exercícios tradicionais já citados, é possível incluir exercícios de meditação, yoga e pilates, que ajudam a controlar a respiração, auxiliando no foco não somente no momento do exercício, mas também ao longo do dia e impedindo o estresse causado por esses transtornos (JULIÃO, 2021).

4.4.2 Abuso de álcool e drogas e suas consequências

O consumo alcoólico é muito comum em diferentes culturas e sociedades, entretanto a justificativa que vem sendo associada a tal ato é a do uso recreativo ou da busca por relaxamento e prazer, também pode ser usado para rituais (por exemplo, religiosos) e para a fuga da realidade, porém muitas vezes isso se torna um hábito,

com uso em grande quantidade de forma isolada ou pequenas doses recorrentemente, e é exatamente esse fator que estabelece o consumo de álcool como uma das questões de saúde pública em maior destaque no mundo (RONZANI; FURTADO, 2010; SILVEIRA; DOERING-SILVEIRA, 2014).

Nesse sentido, o álcool apresenta efeito duplo no SNC, visto que em um primeiro momento, há um estímulo, responsável por causar euforia, sociabilidade, felicidade, prazer, efeito tranquilizante e desinibição, entretanto, posteriormente ocorre um efeito depressor no sistema, levando à uma lentificação psicomotora, diminuição dos reflexos, dano na capacidade de concentração e raciocínio, além de sonolência. Por conta deste segundo efeito, a droga é considerada depressora do SNC, já que essa fase apresenta maior intensidade e duração que a fase estimulante (BRASIL, 2016). Ainda mais, o abuso de álcool e a cirrose hepática alcoólica estão associados com modificações na microbiota e no aumento da permeabilidade intestinal. O intestino e o fígado possuem uma comunicação com a veia porta, grande parte do sangue venoso vindo do intestino é drenado para a circulação portal, com isso nutrientes podem ser armazenados e metabolizados pelo fígado e posteriormente liberados para a circulação sistêmica, porém ao ingerir bebida alcoólica de forma exacerbada, o equilíbrio natural da microbiota sofre prejuízo, translocando mediadores ou toxinas para o fígado (STARKEL e SCHNABL, 2016). Como já citado no capítulo 3, a translocação desses componentes para a circulação, ativa a imunidade inata, levando a uma inflamação sistêmica que pode conseqüentemente comprometer a função do SNC.

Sobre o uso de drogas, que segundo a OMS são quaisquer substâncias que ao serem introduzidas no organismo interferem no seu funcionamento natural, constatou-se uma correlação com os transtornos psiquiátricos. Isso, a partir do estudo realizado com 149 indivíduos que apresentavam dependência química, dentre esses 17,4% apresentavam em conjunto a depressão, 17,4% ansiedade e 15% transtorno bipolar (LOPEZ *et al.*, 2012). A correlação descrita pode ter característica de causalidade para alguns usuários, visto que, de forma recorrente, o uso de drogas é realizado de forma terapêutica para trazer um alívio do sofrimento causado pelos distúrbios psíquicos, principalmente da ansiedade, da depressão, fadiga e insônia (SÁ, 2016).

Cocaína, crack e anfetaminas que são drogas estimulantes que causam uma intensificação do estado de alerta e demais processos psíquicos. Já a maconha, LSD (dietilamida do ácido lisérgico) e ecstasy são conhecidas como perturbadoras, capazes de alterar a percepção sensorial, causar alucinações, ilusões e delírios. Ademais a maconha, por conta do *Tetrahydrocannabinol* (THC), também pode levar um prejuízo nas funções psíquicas por afetar áreas relacionadas a memória e raciocínio. O uso dessas substâncias psicoativas gera uma perturbação persistente do humor (UNIAD, 2013).

Conclui-se que o abuso de drogas é o transtorno coexistente mais vivenciado por indivíduos com transtornos mentais, portanto, é de extrema importância, que profissionais da saúde observem os sinais para diagnosticar e tratar corretamente os pacientes, além de incentivar o não consumo de álcool e drogas e em caso de vício indicar e estimular a procurar de um profissional capacitado para sair da dependência.

4.4.3 Uso discriminado das redes sociais

No mundo contemporâneo, um dos instrumentos mais utilizados e necessários, é a internet, visto que permite acesso à informação, garante comunicação imediata e é um meio de entretenimento. Por conta dessas facilidades, a quantidade de indivíduos que fazem uso dessa rede cresceu de maneira expressiva nos últimos anos, sendo o público composto principalmente por adolescentes e jovens adultos (MAZHARI, 2012). Nesse contexto, pode-se destacar as mídias sociais e redes sociais como influentes ao comportamento das pessoas. Além disso, apresentam uma correlação significativa com aspectos psicológicos dos seres humanos, já que o vício nelas pode provocar solidão, baixa autoestima, impulsividade, ocasionar prejuízo no sono, transtorno de humor, déficit de atenção, na saúde mental de forma geral e ainda perturbações na alimentação e na prática de atividades físicas (MOROMIZATO, 2017).

Corrêa (2013) notou que existe um aumento de indivíduos que perante a sociedade se tornam "formadores de opinião" em diferentes aspectos, como na questão da vida saudável. Essas pessoas expõem seus hábitos alimentares, sua rotina de exercício físico e estilo de roupas, e isso é capaz de gerar forte influência naqueles que os acompanham. A influência pode motivar positivamente os

seguidores, como levar esses a procurar manter hábitos mais saudáveis, provocar interesse em realizar atividade física e etc. Entretanto, podem originar também influência negativa, gerando problemas como os transtornos psicológicos e alimentares, principalmente em indivíduos que não se enxergam inseridos no padrão estabelecido pela cultura da magreza, imposto como uma norma social que faz com que as pessoas desejem ser iguais para se sentirem incluídas nesse modelo a fim de serem aceitas. Todos esses fatores têm efeito de desejo e se associam ao consumo, visto que a mídia trabalha incansavelmente em divulgar formas de chegar a esse "corpo ideal" (LIRA, 2017).

Visto isso, buscar entender como um ambiente social ou virtual pode interagir de maneira relevante na vida de um indivíduo é de extrema valia, uma vez que isso pode levar a compreensão de benefícios e malefícios causados na saúde mental de pessoas (SEABROOK; KERN; RICKARD, 2016). Esse avanço científico poderá auxiliar na criação de novos métodos de avaliação e tratamento terapêutico (BUENO, 2018).

4.4.4 Psicofármacos e Psicoterapia

Psicofármacos podem ser definidos como medicamentos qualificados para tratamento de distúrbios psicológicos, como ansiedade, depressão, insônia, esquizofrenia entre outros. Esses fármacos são capazes de atender diferentes necessidades de pacientes, uma vez que por possuírem diferentes mecanismos de ação podem ser categorizados em diferentes classes, sendo: antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizadores do humor e antiepiléticos (SOUZA, 2020).

No decorrer do tempo houve evoluções em relação aos psicofármacos, fato que concretizou a eficiência e segurança de tais medicamentos, trazendo melhora clínica e de qualidade de vida para os pacientes, possibilitando-os a realizar suas atividades cotidianas com mais facilidade e garantindo a integridade do indivíduo. Contudo, para que o tratamento apresente resultados positivos, é necessário um acompanhamento e orientação de um profissional da saúde, que conscientize o paciente sobre sua condição, a fim de evitar danos posteriores. Além disso, é importante compreender que por mais que a terapia farmacológica seja necessária e eficaz, ela se propõe a

diminuir os sintomas da psicopatologia, mas não é capaz de curar a doença (SOUZA, 2020).

Antidepressivos e ansiolíticos contribuem para a melhora do quadro de milhares de pessoas diagnosticadas com depressão e ansiedade, entretanto os benefícios desses geralmente vêm associados a efeitos colaterais que podem ser desagradáveis e prejudiciais à saúde (WALSH, 2018). Os efeitos adversos mais comumente relatados são os gastrointestinais, falta de coordenação motora, cefaleia e desajuste no sono e na disposição energética. Além dos sintomas citados, alguns medicamentos podem acarretar taquicardia, disfunção sexual e reações anticolinérgicas (COLTRI, 2019). Ademais, psicotrópicos se usados de maneira prolongada, prescritos erroneamente ou utilizados sem prescrição médica são associados à dependência química, que gera um uso abusivo da droga, resultando em problemas pessoais e sociais (CICARINI *et al.*, 2021; QUEMEL *et al.*, 2021).

Entretanto, parte dos pacientes não atingem resultados positivos com o uso de antidepressivos, como é demonstrado no Reino Unido, onde 55% dos pacientes de atenção primária que fazem utilização de tais medicamentos por tempo inferior a 6 semanas, não apresentam resposta adequada ao tratamento. Quando houver resposta insatisfatória ou inexistente ao tratamento com antidepressivos, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda que exista substituição do medicamento utilizado, aumentando a dose juntamente a outra classe de medicamento ou associando mais de um antidepressivo (WILES *et al.*, 2018).

Conclui-se, portanto, que apesar de tais medicamentos apresentarem possíveis efeitos colaterais e não possuírem efeito imediato, a prescrição deve ser mantida. Contudo, durante o tratamento, os profissionais da saúde atuantes no caso, deverão assumir uma abordagem compartilhada, levando em conta as individualidades de cada paciente. Além disso, os medicamentos deverão ser associados a outras terapias complementares, para que assim, o tratamento seja eficaz e proporcione melhora na qualidade de vida do indivíduo (RUBERTO; JHA; MURROUGH, 2020; SOUZA *et al.*, 2020).

Um método de tratamento essencial no processo de autoconhecimento do paciente é a psicoterapia, que além de proporcionar tal avanço pessoal também é

capaz de orientar o paciente a lidar de maneira positiva com suas emoções e outros indivíduos. Uma vertente, que demonstra relevante eficácia na abordagem terapêutica é a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) que consiste em focar de maneira breve e específica nos problemas atuais do indivíduo e se baseia fundamentalmente na maneira de interpretação e compreensão com que os mesmos lidam com os cenários vivenciados e como isso pode influenciar em aspectos comportamentais e emocionais (OLIVEIRA, 2020).

Além disso, técnicas de higiene do sono, psicoeducação e interpretação dos acontecimentos fazem parte de tal modalidade de intervenção, que pode ser realizada também em grupo, visto que Heldt *et al.* (2008) demonstraram resultados satisfatórios ao tratar mais de um indivíduo ao mesmo tempo (ASSUNÇÃO; SILVA, 2019).

Com objetivo de avaliar a funcionalidade da TCC quando comparada à terapia medicamentosa, foi realizado um estudo em 2015, por Lopez e Basco, com 166 pacientes de 19 a 74 anos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior que foram divididos em subgrupos para serem avaliados. Obteve-se como resultado, que os indivíduos que realizavam TCC obtiveram melhora mais rápida, efetiva e com pequena parcela de recorrência quando comparados aos indivíduos que faziam uso de medicamentos (LOPEZ; BASCO, 2015).

Pode-se concluir, portanto, que ambos os tratamentos, tanto o farmacológico quanto o psicoterápico, apresentam relevância e importância no cuidado a depressão e ansiedade, e para completa eficácia de tal tratamento, os dois devem ser associados, visando a segurança e melhora na qualidade de vida dos indivíduos (SOUZA *et al.*, 2020).

4.4.5 Microbiota Intestinal

Atualmente, é possível afirmar que indivíduos que apresentam transtorno de ansiedade e/ou depressão possuem a estruturação da microbiota modificada, quando comparadas às de pessoas sem tais transtornos. Isso se dá, possivelmente, devido ao estresse gerado pela doença que leva a alterações na mobilidade do colón. Ademais, as bactérias intestinais são responsáveis pela regulação do mecanismo do triptofano, afetando tanto diretamente quanto indiretamente a disponibilidade da

serotonina e de seu precursor, visto que são capazes de reduzir a ação de enzimas encarregadas de degradar o triptofano (KAZEMI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2021).

Como consequência das alterações na microbiota, o indivíduo apresenta uma disbiose, que pode afetar o eixo intestino-cérebro, dado que leva a um aumento da permeabilidade intestinal que colabora para o extravasamento de substâncias e causa, portanto, uma translocação bacteriana. De forma subsequente, existe um aumento da endotoxina bacteriana LPS nos níveis sanguíneos, que ocasiona modificações neuroinflamatórias possivelmente resultando em uma depressão e comportamentos semelhantes aos da ansiedade (MACEDO *et al.*, 2017; SANTOS; WELTER, 2020).

É necessário buscar novas alternativas para o tratamento dessas patologias psiquiátricas, visando modalidades terapêuticas que sejam livres de efeitos colaterais cognitivos e efeitos adversos presentes em diversos tratamentos já existentes. Dentre os tratamentos estudados na atualidade, destaca-se a crescente pesquisa em relação a utilização de prebióticos e probióticos, visto que esses são capazes de promover o crescimento de grupos de bactérias benéficas ao organismo, trazendo melhora da saúde através de sua atuação na microbiota intestinal (LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019). Uma adversidade encontrada durante os estudos com essas substâncias foi de que o uso exacerbado ou inadequado pode provocar dores abdominais, inchaço, distensão e flatulências, porém, os efeitos são cortados a partir da cessação do uso (CASTRO, 2021).

A partir do conceito de probióticos, em 2013 o termo psicobiótico é criado, sendo definido como: "Um organismo vivo que, quando ingerido em quantidade adequada produz um benefício na saúde de pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas" (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013). Os mais comuns agem na regulação de neurotransmissores e proteínas, dentre eles o glutamato, GABA, BDNF e a serotonina, o que é de extrema relevância, visto que esses atuam no controle do equilíbrio neurotransmissor-inibitório, no desenvolvimento da memória, no humor, nos processos cognitivos e de aprendizagem (CHENG *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática realizada por Moraes *et al* (2019) avaliou diversos estudos acerca dos efeitos dos probióticos, e constatou que tais substâncias, quando

ingeridas por 4 semanas já apresentam resultados positivos nos pacientes. Além disso, estudo em pacientes resistentes ao tratamento exclusivamente farmacológico encontrou evidências que mostram um benefício ao realizar a administração conjunta de antidepressivos e psicobióticos, fato que se dá por atingir um equilíbrio favorável da microbiota intestinal que leva ao alívio de sintomas depressivos (LUKIC *et al.*, 2019).

As pesquisas relacionadas ao uso de psicobióticos são em sua grande maioria realizados com testes em animais, que são induzidos ao estresse para realização de avaliações dos comportamentos associados principalmente a depressão e a ansiedade. (CHENG *et al.*, 2019). Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado por Akkasheh *et al.* analisou os efeitos causados a partir do uso dos probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* em pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo e observou que houve uma diminuição expressiva dos sintomas do quadro depressivo no grupo que consumiu os probióticos em comparação ao grupo controle (AKKASHEH *et al.*, 2016).

Um ensaio clínico intervencionista randomizado controlado por placebo, administrou com voluntários o suplemento probiótico com espécies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* uma vez ao dia, os resultados encontrados foram que o consumo de probióticos mitiga sintomas de ansiedade sem manifestar efeitos adversos, logo os probióticos podem ser utilizados para uma nova abordagem terapêutica para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios neuropsiquiátricos (GUALTIERI *et al.*, 2020).

4.4.6 Alimentação e suas influências

A dieta vem sendo retratada como um fator de risco ou de proteção para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, principalmente dependendo dos alimentos e nutrientes presentes nela (LEITE, 2018). Ademais, existe uma correlação inversa também, visto que existem associações entre o diagnóstico de depressão e fatores alimentares, estas mostram que os sintomas depressivos podem gerar alterações no apetite do indivíduo, tanto diminuindo o interesse em alguns alimentos, quanto aumentando o desejo por outros, como carboidratos, ou seja, a alimentação pode ser afetada por conta dos transtornos, fato que pode acarretar diversas patologias, incluindo os transtornos alimentares (BARBOSA, 2020; SANTOS, 2020).

Uma alimentação composta majoritariamente por alimentos industrializados, associada ao uso excessivo de antibióticos e laxantes pode ser a responsável por uma disbiose, caracterizada por uma desordem intestinal. Yogi, Lomeu e Silva (2018) alegam que o desenvolvimento de transtornos mentais sofre uma influência significativa do funcionamento intestinal. Isso é reafirmado, visto que um dos distúrbios intestinais mais presentes em pacientes com depressão é a disbiose, que por afetar a microbiota intestinal, leva a níveis elevados de bactérias maléficas quando comparadas as bactérias benéficas. Essas bactérias patogênicas, quando elevadas, levam a uma produção de serotonina reduzida provocando um mal desempenho do SNC, conseqüentemente atrapalhando a absorção de nutrientes e afetando o humor e bem-estar do paciente ou até mesmo ocasionando episódios depressivos (BARBOSA, 2020).

As alterações da dieta podem provocar mudanças na flora intestinal e diversos efeitos, por exemplo, o aumento do consumo de gordura gera a diminuição de espécies de *Bifidobacteria spp.* que causa a redução do fator de proteção e da síntese de GABA (DINAN et al., 2014).

Como já dito anteriormente, durante a depressão é comum que os indivíduos sintam mais apetite pelos alimentos doces, ricos em lactose, açúcares e outros carboidratos, além de alimentos fritos e processados, entretanto esse consumo exacerbado causa um aumento na fermentação das bactérias no intestino grosso que ocasiona um prejuízo à microbiota, podendo provocar diarreias e flatulências, principalmente em pacientes com intolerância à lactose. Além disso, se essa excessiva quantidade de proteína e carboidrato chegar ao intestino, as bactérias podem agir elevando os níveis de substâncias tóxicas, o que pode prejudicar ainda mais a microbiota (MARTINS, 2018).

A melhor maneira de evitar a disbiose e os sintomas de transtornos psicológicos ocasionados por esse desequilíbrio é priorizar o bom funcionamento do sistema gastrointestinal que pode ser garantido por hábitos de vida saudáveis como a alimentação adequada (BARBOSA, 2020). Ademais, os alimentos são constituídos por diferentes substâncias que afetam o funcionamento cerebral por vias como vascular, imunológica, metabólica, sensorial e hormonal, reforçando a importância de manter uma boa alimentação (JASPER, 2019). Visto isso, fica nítido o papel relevante

que a Nutrição promove no estado nutricional e de saúde dos indivíduos, através da adequação da alimentação e suplementação da dieta, que levam a homeostase (JORGE; PACHECO; MOREIRA, 2019).

A terapia nutricional, por enquanto, não está presente no tratamento dessas doenças, visto que até o momento não há diretrizes regulamentadas, entretanto, de acordo com a revisão da literatura publicada por Bear *et al.* (2022), uma diminuição da incidência da depressão em adultos saudáveis ocorre quando o padrão alimentar é composto por variedades de vegetais, frutas, cereais, oleaginosas, leguminosas e com moderação do consumo de leites e derivados, ovos, peixes e gorduras insaturadas. Nesse sentido, já existem diversas dietas que seguem essa linha de recomendações, por exemplo a dieta norueguesa, japonesa e do mediterrâneo, que apresentam diversidade de antioxidantes, flavonoides, vitaminas e ácidos graxos insaturados, que são importantes substâncias associadas à melhora da sintomatologia do quadro depressivo e ansioso, além de essenciais para redução da inflamação. Associado a um padrão alimentar saudável a inclusão de alimentos fermentados na rotina pode trazer benefícios adicionais, já que contém cepas de *Lactobacillus* e leveduras que se caracterizam como probióticos, são os kombucha, pães, chucrute, kimchi e iogurte.

As vitaminas e minerais provenientes da alimentação atuam como cofatores para produção de neurotransmissores e enzimas, na inibição de radicais livres, na manutenção e proteção da função cerebral, ações que reduzem a probabilidade de desenvolvimento de transtornos mentais (BARBOSA, 2020). Com isso, existe uma correlação entre deficiências nutricionais e os distúrbios estudado, por exemplo: a deficiência de ômega 3, vitaminas do complexo B, vitamina D, magnésio, zinco e aminoácidos essenciais como triptofano estão ligadas com sintomas e fisiopatologia das doenças (TRENNEPOHL, 2020).

Foi constatado que pacientes com quadro depressivo e ansioso sofriam com um desequilíbrio entre os ácidos graxos ômega 3 e ômega 6, visto que existe uma diferença entre suas concentrações plasmáticas, sendo que o ômega 6 está em maior quantidade quando comparado ao ômega 3 (SUBLETTE, 2011). Um dos componentes do w-3, o ácido docosahexaenóico (DHA), quando se junta às membranas celulares dos neurônios, causa uma ligação mais eficiente dos

neurotransmissores com seus receptores. Além disso, o ácido eicosapentaenóico (EPA), que é um outro componente do w-3, está sendo correlacionado com o aumento da disponibilidade de oxigênio e glicose para o cérebro, contribuindo, portanto, para a proteção contra o estresse oxidativo. Nesse sentido, na literatura são várias as sugestões de mecanismos que expliquem essa ligação entre as doenças neurológicas e o ômega 3, dentre elas podemos citar também o aumento na expressão de BDNF, que é uma proteína envolvida no processo de neuroproteção e na redução da inflamação (CORTES, 2013).

Skarupski et al. (2010) investigaram a relação da ingestão de vitaminas do complexo B (B₆, B₉ e B₁₂) com o desenvolvimento de depressão. Apesar da vitamina B₉ apresentar sua importância na síntese de neurotransmissores, não foi possível associar à doença, uma vez que o enriquecimento obrigatório das farinhas de trigo e milho com ácido fólico ocasiona rara escassez. Já a deficiência de vitamina B₆ e B₁₂ estão relacionadas ao distúrbio, visto que tal deficiência prejudica a síntese de serotonina e acelera o declínio cognitivo, respectivamente (SENRA, 2017).

A suplementação de vitamina D demonstra uma melhora significativa do quadro depressivo, e o tratamento em conjunto com antidepressivos potencializa a terapia e diminui os efeitos colaterais. Isso ocorre porque os receptores da vitamina D estão localizados em áreas do cérebro envolvidas na depressão, como a substância negra, córtex pré-frontal e o hipotálamo, além disso existe uma relação proporcional com o aumento do precursor da dopamina e da norepinefrina. A forma ativa da vitamina D, o Calcitriol, também é um importante aliado na melhora dos distúrbios, podendo fornecer proteção da redução de neurotransmissores (dopamina e serotonina) (PORTO; SILVA; BOTELHO, 2019).

Os minerais magnésio e zinco possuem ações similares no organismo, já que proporcionam a redução dos níveis e efeitos do estresse e inflamação e elevam o BDNF. O consumo de fontes alimentares desses minerais, como oleaginosas, leguminosas, cereais integrais, vegetais e folhosos verdes, frutos do mar (ostra e camarão) e chocolate amargo são fundamentais para auxiliar no controle da patologia (SANTOS et al. 2020; SEVERO et al, 2015).

O triptofano é um aminoácido essencial, logo o consumo de alimentos fonte é extremamente necessário para realizar funções no organismo como síntese de serotonina e de melatonina, hormônio responsável por regular o sono. Uma alternativa para a regulação dos níveis dos neurotransmissores pelo eixo intestino-cérebro é atentar-se para a qualidade alimentar e a ingestão de alimentos fontes de triptofano, que são: banana, ovo, leite, chocolate amargo, amêndoas, mel, sementes e grãos, visto que estes auxiliam na transmissão de sinais, resultando em melhora da saúde mental (JÚNIOR; VERDE; LANDIM, 2021; SANTOS et al. 2020).

Todo nutriente ingerido em excesso, não irá exercer sua função corretamente e ainda pode acarretar danos ao organismo, desta forma, de acordo com o Guia Alimentar da População Brasileira do Ministério da Saúde, uma alimentação ideal é equilibrada, diversificada e proveniente do consumo adequado de alimentos, tendo em vista os aspectos como gosto, cor, textura, forma e aroma e levando em consideração as questões sociais e culturais. Indivíduos acometidos pela ansiedade e depressão ao modular novos hábitos saudáveis e criar uma consciência alimentar, estão amenizando os sintomas das doenças, o que auxilia na terapia das doenças. (BARBOSA, 2020; JASPER, 2019; SANTOS et al. 2020).

5. CONCLUSÃO

Com o aumento significativo da ansiedade e da depressão na sociedade atual, ocasionado por fatores socioeconômicos, ambientais, genéticos, de estilo de vida e outros, se tornou necessária a busca científica mais intensa a fim de entender melhor a etiologia, o desenvolvimento e tratamento de tais doenças, sendo assim o eixo cérebro-intestino se tornou o foco em estudos. É esclarecido que ele apresenta um relevante papel nos distúrbios psiquiátricos já citados.

Foram investigados na literatura fatores fisiológicos acerca das doenças psiquiátricas e do TGI, com o objetivo de correlacionar o eixo no desenvolvimento da depressão e da ansiedade, por meio desses estudos foi constatado que existe uma comunicação bidirecional por meio dos sistemas nervoso parassimpático, sistema imune, sistema neuroendócrino e sistema circulatório, que são capazes de mediar processos de digestão, absorção, secreção e de alterações psíquicas.

Nesse sentido, se torna evidente que a microbiota exerce papel fundamental no funcionamento deste eixo, uma vez que alterações na colonização da microbiota podem implicar em desequilíbrios de diversos sistemas, como o hormonal, metabólico e imunológico. Além disso, foi observado que pacientes com transtornos de ansiedade e/ou depressão apresentam a microbiota alterada, quando comparadas às de pessoas sem tais transtornos, pois esses apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios e diminuída diversidade de bactérias intestinais, o que reafirma ainda mais essa influência.

Os tratamentos atuais utilizando antidepressivos e ansiolíticos contribuem para melhora do quadro clínico, entretanto apresentam muitos efeitos colaterais. Visando um tratamento com diminuição desses efeitos adversos, buscam-se novas modalidades terapêuticas, incluindo práticas alimentares mais saudáveis, exercícios físicos regulares e diminuição do estresse. Ainda há uma crescente de novos tratamentos, como os psicobióticos, que visam o equilíbrio da microbiota e a melhora do funcionamento eixo intestino-cérebro. É importante ressaltar que associar o tratamento medicamentoso ao psicoterapêutico é fundamental. Em relação a terapia nutricional, não há até o momento, diretrizes regulamentadas para ser considerada uma forma de tratamento.

O estado emocional de pacientes com depressão ou ansiedade pode levar a mudanças nos hábitos alimentares, como diminuição no apetite, desmotivação para preparação de suas refeições, rejeições ou compulsões alimentares, reforçando que o comportamento alimentar sofre variação por conta das emoções sentidas e vividas. As vitaminas e minerais provenientes de uma alimentação balanceada e diversificada estão ligadas com os sintomas e fisiopatologia dos distúrbios estudados, por atuarem em importantes processos metabólicos. A mudança de hábitos alimentares e conscientização alimentar por indivíduos acometidos pela ansiedade e depressão amenizam os sintomas e auxiliam a terapia das doenças.

Por meio desse trabalho foi concluído que existe uma relação do eixo cérebro-intestino e a ansiedade e depressão, porém o desenvolvimento dos distúrbios ocorre por uma junção de fatores, no entanto existem tratamentos alternativos que atuam no eixo, como os já citados anteriormente que podem amenizar e/ou auxiliar nos sinais e sintomas das doenças, mas são recentes e pouco estudados, sendo necessário novas pesquisas. Além disso, ao se estudar amplamente o eixo cérebro-intestino-microbiota novas formas de tratamento podem ser descobertas.

REFERÊNCIAS

- AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. ed. 5. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. *E-book*. Disponível em: https://pergamum.saocamilo-sp.br/pergamum/biblioteca_s/aceso_login.php?cod_acervo_acessibilidade=5008140&aceso=aHR0cHM6Ly9pbmRIZ3JhZGEubWluaGFiaWJsaW90ZWVhLmNvbS5ici9ib29rcy85Nzg4NTI3NzM0MDI4&label=aceso%20restrito. Acesso em: 08 jun. 2021.
- AIZAWA, Emiko. *et al.* Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 202, p. 254-7. maio, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288567/>. Acesso em: 23 set. 2021.
- AKKASHEH, Ghodars. *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 312-320, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706022/>. Acesso em: 01 set. 2022.
- ANDRADE, Patrícia Marques De. **Depressão: um novo olhar sobre a dor e a emoção**. 2017. Dissertação (Pós-graduação em Neuropsicologia) – Capacitar NH, Manaus, 2017. Disponível em: <https://www.periodicos.ufam.edu.br/index.php/BIUS/article/view/7179>. Acesso em: 03 de fev. 2022.
- ANDRE-MARTÍNEZ, Pedro; GARCÍA-MARTÍNEZ, Nuria; SÁNCHEZ-SAMPER, Elvira Pilar. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. **Revista de Discapacidad, Clínica y Neurociencias: (RDCN)**, Espanha, v. 4, n. 2, p. 52-58, 2017. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6123886>. Acesso em: 26 set. 2021.
- ANIBAL, Cíntia. ROMANO, Luis Henrique. Relações entre atividade física e depressão. **Revista Saúde em Foco**, [s. l.], v. 9 n. 1, 2017. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/021_artigo_cintia.pdf. Acesso em: 05 de maio de 2022.
- ASSUNÇÃO, Wildson Cardoso; SILVA, Jeann Bruno Ferreira. Aplicabilidade das técnicas da terapia cognitivo-comportamental no tratamento de depressão e ansiedade. **Revista Educação, Psicologia e Interfaces**, [s. l.], v. 3, n. 1, , p. 77-94, Janeiro/Abril, 2019. Disponível em: <https://educacaoepsicologia.emnuvens.com.br/edupsi/article/view/113>. Acesso em: 21 jan. 2022.
- BARBOSA, Barbara Postal. Terapia nutricional na depressão – como nutrir a saúde mental: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.6, n.12, p.100617-100632, dez. 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/21966/17531>. Acesso em: 07 set. 2022
- BEAR, Tracey L. K. *et al.* The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 890-907, jul.

2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/11/4/890/5801053>. Acesso em: 06 de out. 2022.

BINDER, Michael Raymond. New Hypothesis Unifies Previous Theories of Psychopathology and Identifies Core Biological Abnormality in Psychiatric Disorders. **American Journal of Clinical and Experimental Medicine**, USA, v. 10, n. 1, p. 23-37, jan, 2022. Disponível em: <https://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=254&doi=10.11648/j.ajcem.20221001.14>. Acesso em: 19 de jan. 2022.

BORRE, Yuliya E. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in Molecular Medicine**, Irlanda, v. 20, ed. 9, set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956966/>. Acesso em: 28 set. 2021.

BUENO, Luiz Antônio Feitosa. **Uso de mídias sociais, ansiedade e depressão: revisão integrativa e interface**. Monografia (Graduação de Medicina) - Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 2018. <https://monografias.ufma.br/jspui/bitstream/123456789/2386/1/Luiz%20Antonio%20Feitosa.pdf>. Acesso em: 29 de jun.2022.

CARDOSO, Roberta Rocha Monteiro dos Santos. **Emoções que adoecem**. 1.ed.- São Paulo: Vetor Editora, 2006

CASTRO, Michele Lacerda Castro. *et al.* A influência da alimentação na microbiota e a relação com os distúrbios como ansiedade e depressão. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v. 7, n. 7, p 74087-74111, jul. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/33442/pdf>. Acesso em: 23 out. 2022.

CHENG, Li-Hao. *et al.* Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **Journal of Food and Drug Analysis**, Taiwan, v. 27, n. 3, p. 632-648, Jul. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949819300158>. Acesso em: 24 ago. 2021.

CICARINI, Walter Batista. *et al.* Depressão: a importância do tratamento farmacológico e suas causas específicas. Revista de Trabalhos Acadêmicos, Belo Horizonte, v. 1, n.5, 2021. Disponível em: <http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=3universobelohorizonte3&page=article&op=view&path%5B%5D=8143>. Acesso em: 19 de jan. de 2022.

COLTRI, Flavia. **Jornal da USP: Conheça quais são as reações adversas dos antidepressivos**, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/conheca-quais-sao-as-reacoes-adversas-dos-antidepressivos/>. Acesso em: 19 de jan. 2022.

CONG, Xiaomei. *et al.* Gut microbiome and infant health: brain-gut-microbiota axis and host genetic factors. **Yale Journal of Biology and Medicine**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 299-308, set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045139/>. Acesso em 25 set. 2021.

CORREIA, J.D. **O fenômeno Instagram na Nutrição**. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) - Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/4677/1/J%C3%A9ssica%20Diniz%200Corr%C3%AAa%20.pdf>. Acesso em: 29 de jun. 2022.

CORTES, Matheus Lopes. *et al.* Uso de terapêutica com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dor crônica e sintomas ansiosos e depressivos. **Revista Dor**, v. 14, n. 1, p. 48-51, 2013. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rdor/a/mdrG5xM86XJqvwLDXycC5Jn/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 06 out. 2022.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. **Psychosomatic Medicine**, Ireland, v. 79, ed. 8, p 920-926, Out, 2017. Disponível em:

https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/2017/10000/Brain_Gut_Microbiota_Axis_and_Mental_Health.12.aspx. Acesso em: 6 jun. 2021.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine; CRYAN, John F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 74, n. 10, p. 720-726, jun. 2013. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(13\)00408-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(13)00408-3/fulltext) Acesso em: 24 ago. 2022.

D'ARGENIO, Valeria. 2018. The Prenatal Microbiome: A New Player for Human Health. **High-Throughput**, Itália, v.7, n. 4, 38, p.1-10, dez. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2571-5135/7/4/38> . Acesso em: 22 set. 2021.

DUTTA, Sanchari Sinha. What are NMDA Receptors?. **News Medical Life Sciences**. [s. l.], mar. 2021. Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-NMDA-Receptors.aspx>. Acesso em: 05 jul. 2021.

FARIA, Ana Caetano. **O intestino e o sistema imune**. São Paulo, abr. 2019. Disponível em: <https://sbi.org.br/2019/04/29/o-intestino-e-o-sistema-imune/> Acesso em: 22 jul. 2021. Acesso em 11 ago. 2021

FERRARI, Angélica Simões. Microbiota e preferências alimentares: qual a relação? **Rev Bras Nutr Func**; [s. l.] v. 46, ed. 81 p. 12 – 23, 2020. Disponível em: <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/67e6915330db763279930628f704f144.pdf>. Acesso em 08 de jul. de 2021.

FRANÇA, Cristineide Leandro. *et al.* Contribuições da psicologia e da nutrição para a mudança do comportamento alimentar. **Estudos de Psicologia**, Natal, v. 17, n. 2, maio, 2012. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/epsic/a/rTfZMqP9HwXxBhjdFkwBmBC/?lang=pt>. Acesso em: 03 de fev. 2022.

GABANYI, Ilana. **Identificação de uma comunicação bidirecional entre neurônios e macrófagos intestinais via receptores β_2 adrenérgicos**. Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-05112015-114108/publico/ILANA_GABANYI_Original.pdf. Acesso em: 08 jun. 2021.

GIOVANNINI, Elaine Cristina dos Santos. *et al.* Alimentação e Depressão: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica de Saúde**, Santos, v. 2, n. 4, 2020.

Disponível em:

<https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/1174>. Acesso em: 20 mar. 2022.

GONÇALVES, Juliana Lauar. *et al.* Bases do Sistema Imunológico Associado à Mucosa Intestinal. *In*: ORÍA, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro.

Sistema digestório: integração básico-clínica. 1.ed. São Paulo: Blucher, 2016. p. 369–387. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Reinaldo-Oria/publication/310792372_Bases_do_Sistema_Imunologico_Associado_a_Mucosa_Intestinal/links/583c2bc008aeb3987e2f4a0c/Bases-do-Sistema-Imunologico-Associado-a-Mucosa-Intestinal.pdf. Acesso em: 22 jul. 2021.

GONÇALVES, Lucas Souto. **Depressão e atividade física: uma revisão**. 2018.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Educação Física) -Universidade Federal, Uberlândia, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/24036/1/DepressaoAtividadeFisica.pdf>. Acesso em 05 de maio de 2022.

GUALTIERI, Paola. *et al.* Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 β Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial.

Mediators of Inflammation, [s. l.], v. 2020, p.1-11, jan, 2020. Disponível em:

<https://downloads.hindawi.com/journals/mi/2020/2346126.pdf>. Acesso em: 11 de ago. 2021.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

HANSEN, Kasper B. *et al.* Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. **Journal of General Physiology**, [s. l.], v. 150, n. 8, p.1081-1105, jul.

2018. Disponível em: <https://rupress.org/jgp/article/150/8/1081/43759/Structure-function-and-allosteric-modulation-of>. Acesso em: 15 jun. 2021

HELDT, Elizeth. *et al.* Utilização das técnicas da terapia cognitivo-comportamental em grupo para pacientes com sintomas residuais do transtorno de pânico: seguimento de 2 anos. **Rev. HCPA**, Rio Grande do Sul, v 28, n. 1, 2008. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28907/000652269.pdf?sequence=1>. Acesso em: 30 set. 2021.

IANNONE, Luigi Francesco, *et al.* Microbiota-gut brain axis involvement in

neuropsychiatric disorders. **Expert review of neurotherapeutics**, [s. l.], v. 19, n. 10. p. 1037-1050, jul. 2019. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2019.1638763?journalCode=iern20>. Acesso em 22 set. 2021.

IRONS, Chris. **Depressão: Saiba como diferenciar a depressão clínica das tristezas do dia a dia**. 1. ed. São Paulo: Saraiva Educação S.A., 2018.

JASPER, Salete Dalpont. **Relação Microbiota Intestinal e a Saúde Mental**. 2019.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Nutrição) – Centro Universitário Unifacvest. Lages, 2019. Disponível em: cf080-jasper,-s.-d.-relacao-microbiota-

intestinal-e-a-saude-mental.-nutricao.-lages_-unifacvest,-2019-02_.pdf. Acesso em: Acesso em: 28 set. 2021

JORGE, Anna Karoline Brum; PACHECO, Aryane Ferraz Cardoso; MOREIRA, Raquel Veggi. Psiquiatria nutricional: a influência da alimentação na saúde mental. In: LÓSS, Juliana Conceição Sampaio. *et al.* **Principais transtornos psíquicos na contemporaneidade**, 2. ed. Rio de Janeiro: Brasil Multicultural, 2019, p. 103-112. *E-book*. Disponível em: http://brasilmulticultural.org/wp-content/uploads/2020/05/ebook-Principais-transtornos-psiquicos_V-2.pdf#page=103. Acesso em: 06 de out. 2022.

JULIÃO, Milena Domingos. **A influência da atividade física no bem-estar de pessoas com transtornos de ansiedade e depressão**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Educação Física) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Rio Claro, 2021. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/216329/juliao_md_tcc_rcla.pdf?sequence=8#:~:text=O%20exerc%C3%ADcio%20f%C3%ADsico%20causa%20altera%C3%A7%C3%B5es,noradrenalina%2C%20GABA%2C%20entre%20outros. Acesso em 05 de maio de 2022.

JÚNIOR, Dourival Tavares Sousa; VERDE, Thiago Ferreira Cândido; LANDIM, Liejy Agnes Santos Raposo. Foods rich in tryptophan and its effect on serotonin release and possible benefits in anxiety disorder. **Research, society, and development**, [s. l.], v. 10, n. 14, p. 1-7, nov. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22190/19795>. Acesso em: 10 out. 2022.

KANDEL, Eric R. *et al.* **Princípios de neurociências**. 5. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KANURI, N. *et al.* The impact of abuse and mood on bowel symptoms and healthrelated quality of life in irritable bowel syndrome (IBS). **Neurogastroenterology & Motility**. [s. l.], v. 28, n. 10, p. 1508-1517, oct. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151081/>. Acesso em: 13 out. 2021.

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**, [s. l.], v. 38 n. 2, p. 522–528, abr., 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731182/>. Acesso em: 17 ago. 2022.

KELLMAN, Raphael. **A dieta do microbioma: uma maneira definitiva e cientificamente comprovada de emagrecer, restabelecendo a saúde intestinal**. 1. ed. São Paulo: Editora Cultrix, 2017.

KELLY, John R. *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **National Library of Medicine**, [s. l.], v. 82, p.109-118, jul. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491067/>. Acesso em: 10 out. 2021.

KOLOSKI, Natasha, HOLTMANN, Gerald, TALLEY, J Nicholas. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? **Expert review of gastroenterology & hepatology**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 1047-1059, ago

2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715790/>. Acesso em: 11 out. 2021.

KOOPMAN, Margreet; AIDY, Sahar El; CONSORTIUM, Midtrauma. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triologue in depression. **Current opinion in psychiatry**, [s. l.], v. 30, n.5 p. 369-377, set. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654462/>. Acesso em: 05 out. 2021

KUROKAWA, Shuyna. *et al.* The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: an open-label observational study. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 235, p. 506–512, Ago. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29684865/>. Acesso em: 03 out. 2021

LAGE, Jorge Teixeira. **Neurobiologia da Depressão**. 2010. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53466/2/Neurobiologia%20da%20Depresso.pdf> Acesso em: 05 jul. 2021.

LEITE, Ana Rita Ribau Esteves. **Nutrição e saúde mental: o papel da dieta na perturbação depressiva**. 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, maio, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/114019/2/277450.pdf>. Acesso em: 07 set. 2022.

LIU, Richard T.; WALSH, Rachel F.L.; SHEEHAN, Ana E. Prebiotics and Probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 102, p. 13-23, abr. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763419300533?via%3Dihub>. Acesso em: 23 ago. 2022.

LIRA, Ariana Galhardi. *et al.* Uso de redes sociais, influência da mídia e insatisfação com a imagem corporal de adolescentes brasileiras. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 164–171, maio, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/6NrPypcRchnc35RH9GLSYwK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 de jun.2022.

LOPES, Keyla Cristina da Silva Pereira; SANTOS, Walquiria Lene dos Santos. Transtorno de ansiedade. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 45–50, jun. 2018. Disponível em: <https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/47>. Acesso em: 26 abr. 2021.

LOPEZ, Molly A. BASCO, Monica A. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy in Public Mental Health: Comparison to Treatment as Usual for Treatment-Resistant Depression. **Adm Policy Ment Health**, [s. l.], v. 42, n.1, p.87-98, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183730/#__ffn__sectitle. Acesso em: 21 jan. 2022.

LOPÉZ, Ricardo Prieto. *et al.* Estudio de la comorbilidad entre el distres psicológicos y abuso de drogas en pacientes en dos centros de tratamiento, Asuncion – Paraguay. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 21, p. 168-173, 2012.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/tce/a/ZXLJLDjQQZBfPbYDjwgHwBc/?format=pdf&lang=es>.

Acesso em: 20 de jun de 2022.

LUKIC, Iva. *et al.* Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. **Translational psychiatry**, [s. l.], v. 9, p. 133, abr. 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967529/> Acesso em: 31 ago. 2022.

MACEDO, Danielle. *et al.* Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. **Journal of Affective Disorders**. [s. l.], v. 208, p. 22-32, jan. 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716308813?via%3Dihub>. Acesso em: 17 ago. 2022.

MALIK, Aamir Saeed; MUMTAZ Wajid. Pathophysiology of Depression. *In*: MALIK, Aamir Saeed; MUMTAZ Wajid. **EEG-Based Experiment Design for Major Depressive Disorder**. 1. ed. [s. l.], Academic Press, maio, 2019. p. 89-109.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128174203000047?via%3Dihub>. Acesso em: 21 de jul. 2021.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: **DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.

MARTINS, Ana Luiza Padilha; LIMA, Anabele Azevedo. **Perfil da microbiota residente intestinal e sua relação com a depressão**. 2018. 24 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/12641>. Acesso em: 08 set. 2022.

MATOS, Evandro Gomes de; MATOS, Thania Mello Gomes de; MATOS, Gustavo Mello Gomes de. Depressão melancólica e depressão atípica: aspectos clínicos e psicodinâmicos. **Estudos de Psicologia**, Campinas, v. 23, n. 2, p. 173–179, jun. 2006. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/estpsi/a/fcxL6kWb45WbwQwWBnfPzkp/?lang=pt>. Acesso em: 21 de fev. 2022.

MAYER, Emeran A. *et al.* Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. **The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 34, n. 46, p. 15490–15496, nov. 2014. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228144/pdf/zns15490.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2021.

MAZHARI, Shahrzad. The Prevalence of Problematic Internet Use and the Related Factors in Medical Students, Kerman, Iran. **Addiction & Health**, [s. l.], v. 4, n. 3–4,

p. 87–94, 2012. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905543/#!po=4.54545>. Acesso em: 27 de jun. 2022

MELO, Bruna Karoline. *et al.* A relação da neurofisiologia do transtorno da ansiedade com a neurofisiologia do tabaco. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Aracuja, v. 4, n.1, p. 51-60, maio, 2017. Disponível em:

<https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/3847/2270>. Acesso em: 25 jun. 2021.

MESSAOUDI, Michael. *et al.* Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. **Gut Microbes**, [s. l.], v. 2, ed. 4, p. 256-261, jul. 2011. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/gmic.2.4.16108?needAccess=true>. Acesso em: 01 out. 2021.

MILENKOVIC, Vladimir. *et al.* The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. **National Library of Medicine**, [s. l.], v. 20, n.9, maio, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075818/>. Acesso em: 05 de jul. 2021.

Ministério da Justiça, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **SUPERA: Sistema para detecção do Uso abusivo e dependência de substâncias Psicoativas: encaminhamento, intervenção breve, reinserção social e acompanhamento**, 9. ed., Brasília, 2016. E-book. Disponível em:

https://www.supera.org.br/wp-content/uploads/2016/06/SUP9_Guia.pdf. Acesso em: 20 Jun. 2022.

MOROMIZATO, Maíra Sandes. *et al.* O Uso de Internet e Redes Sociais e a Relação com Índícios de Ansiedade e Depressão em Estudantes de Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Aracaju - SE, v. 41, p. 497–504, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/h64tYKYMwXDmMJ7NGpmRjtN/?lang=p>. Acesso em: 29 de jun. 2022.

MOTA, Diana Cândida Lacerda. **Comportamento alimentar, ansiedade, depressão e imagem corporal em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica**.

2012. Dissertação (Mestrado em Psicobiologia) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012. Disponível em:

<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59134/tde-11062012-165343/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

MOURÃO JUNIOR, Carlos Alberto. **Fisiologia humana**. 2. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2021. E-book. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737401>.

MORAES, Ana Leticia Ferreira de. *et al.* Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? **Revista de Ciências Médicas**, [s. l.], v. 28, n.1, p. 31-47, ago. 2019. Disponível em:

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1047803/med-4-00_4455.pdf. Acesso em: 31 ago. 2022.

OLIVEIRA, Kelly Rodrigues de; PANTE, Marina. Depressão e ansiedade na ótica da terapia cognitivo-comportamental: um estudo de caso. **Boletim Entre SIS**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 1, p. 13-25, set. 2020. Disponível em: <https://online.unisc.br/acadnet/anais/index.php/boletimsis/article/viewFile/20293/1192612912>. Acesso em: 20 jan. 2022.

PACKARD, Amy. EGAN, Ann. ULRICH-LAI, Yvonne. HPA axis- Interaction with Behavioral Systems. **Comprehensive Physiology**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 1897-1934, set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219962/>. Acesso em: 8 ago. 2021.

PERLMUTTER, David; LOBERG, Kristin. **Amigos da mente – Nutrientes e bactérias que vão curar e proteger seu cérebro**. 1. ed. São Paulo: Paralela, 2015. *E-book*. Disponível em: <https://www.companhiadasletras.com.br/trechos/88153.pdf>. Acesso em: 04 out. 2021.

PIRES, Rodrigo Nogueira; *et al.* ATIVIDADE FÍSICA NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Revista Thêma et Scientia**, v. 11, n. 1, p. 201–214, 2021. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/1033> Acesso em 05 de maio de 2022.

PORTO, Catarina Magalhães; SILVA, Tatiana de Paula Santana da; BOTELHO, Everton. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Trials**, Recife, v. 20, n. 583, p. 1-9, nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788094/#!po=1.16279>. Acesso em: 10 out. 2022.

QUEMEL, Gleicy. *et al.* Revisão integrativa da literatura sobre o aumento no consumo de psicotrópicos em transtornos mentais como a depressão. **Brazilian Applied Science Review**, Curitiba, v.5, n.3, p. 1384-1403, maio. 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BASR/article/viewFile/30182/23774>. Acesso em: 19 jan. 2022.

REGALA, Joana Adelaide Mota de Oliveira de Barvas. **Locus Ceruleus Humano: Mapeamento dos Neuroreceptores Dopaminérgicos D1 e D2**. 2013. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Universidade de Lisboa. Lisboa, 2013. Disponível: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11065/1/700706_Tese.pdf. Acesso em: 05 jul.2021.

RIEDER, Ryan. *et al.* Microbes and mental health: A review. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 66, p. 9-17, nov. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159117300168?via%3Dihub>. Acesso em: 06 de jun. de 2021.

RINGEL, Yehuda; MAHARSHAK, Nitsan. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. **Am J Gastrointest Liver Physiol**, [s. l.], v. 305, n. 8, p. 529-541, out. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798736/>. Acesso em: 11 ago.2021

RODRIGUES, Maria Josefina Sota Fuentes. O diagnóstico de depressão. *Psicologia USP*, [s. l.] v. 11, n. 1 p. 155–187, 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/pLGJppkNXcmwHdpQ5T3T5xQ/?lang=pt>. Acesso em: 21 de fev. 2022

RONZANI, Telmo Mota; FURTADO, Erikson Felipe. Estigma social sobre o uso de álcool. *J. bras. psiquiatr.*, Rio de Janeiro, v. 59, n. 4, p. 326-332, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/G4C8v9mqySmQRgNdy8QZbjf/?lang=pt>. Acesso em: 22 Jun. 2022.

ROSA, Thais Gonçalves. **Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático**. 2016. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Rio Verde (UniRV), 2016. Disponível em: <https://www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/INFLUENCIA%20DOS%20AGENTE%20ESTRESSORES%20NO%20AUMENTO%20DOS%20NIVEIS%20DE%20CORTISOL%20PLASMATICO.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2021.

ROWLANDS, Camila. **A incrível conexão intestino cérebro – Descubra a relação entre as emoções e o equilíbrio intestinal**. 1. ed. São Paulo: Isis, 2017.

RUBERTO, Valerie L; JHA, Manish K.; MURROUGH, James W. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals*, New York, v. 13, n. 116, p. 2-23, jun. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/6/116/pdf?version=159126666> Acesso em: 20 jan. 2022.

RUFINO, Sueli. *et al.* Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. **Revista Saúde em Foco**, Teresina, v. 5, ed. 10, p. 837-843, 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/095_ASPECTOS-GERAIS-SINTOMAS-E-DIAGN%C3%93STICO-DA-DEPRESS%C3%83O.pdf. Acesso em: 26 abr. 2021.

SÁ, Fernanda Corrêa de. **Substâncias psicoativas no contexto da enfermagem hospitalar: Prazer que suscita e sofrimento que produz**. 2015. Defesa da Dissertação (Programa de pós-graduação em enfermagem mestrado acadêmico em ciências do cuidado em saúde) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/2375/Fernanda%20Corr%C3%AAA%20de%20S%C3%A1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 22 Jun. 2022.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SANTOS, Gislene. *et al.* Alimentação e Depressão: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica das Faculdades de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Veterinária e Educação Física**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 2020. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:iZef1q6q4mUJ:https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/download/1174/979+&cd=13&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 07 set. 2022.

SANTOS, Lorena Conceição; WELTER, Áurea. Modulação da microbiota intestinal por probióticos como alternativa para o tratamento da depressão: uma revisão da

bibliografia. **Singular: Saúde e biológicas**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 41-48, dez. 2020. Disponível em: <http://ulbra-to.br/singular/index.php/SingularSB/article/view/83/54>. Acesso em: 23 ago. 2022

SAVIOLI, Gisela. **Estresse, ansiedade e depressão**. 1. ed. São Paulo: Editora Canção Nova, 2019.

SCHUCH, Felipe Barreto; STUBBS, Brendon. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. **Current Sports Medicine Reports**, v. 18, n. 8, p. 299–304, 2019. Disponível em: The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression - PubMed (nih.gov). Acesso em: 05 de maio de 2022.

SEABROOK, Elizabeth M.; KERN, Margaret L.; RICKARD, Nikki S. Social Networking Sites, Depression, and Anxiety: A Systematic Review. **JMIR Mental Health**, v. 3, n. 4, p. 1-19, 2016. Disponível em: <https://mental.jmir.org/2016/4/e50/>. Acesso em: 29 de jun.2022

SENRA, Inês do Carmo Ribeiro. Alimentação e depressão. Dissertação (Faculdade de ciências da nutrição e alimentação – Universidade do Porto), Porto, 2017. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/106793/2/207183.pdf>. Acesso em: 10 out. 2022.

SEVERO, Juliana Soares. et al. Aspectos Metabólicos e Nutricionais do Magnésio. Nutrición clínica dietética hospitalaria, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 67-74, abr. 2015. Disponível em: <https://revista.nutricion.org/PDF/352severo.pdf>. Acesso em: 10 out. 2022.

SEZINI, Angela Maria; GIL, Carolina Swinwerd Guimarães do Couto. Nutrientes e Depressão. **Vita et Sanitas**, Goiás, v. 8, n.1, p. 39-57, dez. 2014. Disponível em: <http://fug.edu.br/revistas/index.php/VitaetSanitas/article/view/29/21>. Acesso em: 01 de maio de 2022.

SILVA, Karoline Cristina Jatobá. et al. Psicobióticos: potenciais alternativas aos ansiolíticos convencionais? **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n.4, p. 1-10, abr. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14102>. Acesso em: 11 ago. 2021.

SILVA, Rodrigo Marques da. et al. Evolução histórica do conceito de estresse. **Rev. Cient. Sena Aires**, [s. l.] v. 7, n. 2, p. 148-156, set. 2018. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/316/225>. Acesso em 23 jan. 2022.

SILVEIRA, Dartiu Xavier da.; DOERING-SILVEIRA, Evelyn. Classificação das substâncias psicoativas e seus efeitos. In: Ministério da Justiça, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Prevenção dos problemas relacionados ao uso de drogas: capacitação para conselheiros e lideranças comunitárias** 6. ed. – Brasília, 2014, p. 67-86. *E-book*. Disponível em: <http://conselheiros6.nute.ufsc.br/wp-content/uploads/2014/10/livro-texto.pdf> Acesso em: 22 Jun. 2022.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, ed 7, Porto Alegre: Artmed, 2017. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041>.

SILVESTRE C. **O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos?** 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Medicina) Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2015. Disponível

em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26287/1/CarinaRFSilvestre.pdf>. Acesso em: 08 de jun. 2021.

SMITH, Lindsey. **Alimente suas emoções – sem culpa, sem regras: apenas a comida certa para lidar com cada sentimento.** 1. ed. São Paulo: Editora Gente, 2019.

SKARUPSKI, Kimberly A, *et al.* Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. **The American journal of clinical nutrition**, USA, v. 92, n. 2, p.330-335, 2010. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904034/pdf/ajcn9220330.pdf>. Acesso em: 10 out. 2022.

SOUSA, Rafael Teixeira. Alterações fisiopatológicas da depressão. Separata de: APRAHAMIAN, Ivan. *et al.* **Depressão: guia prático.** São Paulo: Manoele, 2020. P. 3 -9.

SOUZA, Ivone Teixeira de. *et al.* A evolução dos psicofármacos no tratamento da depressão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Rondônia, v. 33, n. 2, p. 109-114, nov, 2020. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210108_095418.pdf. Acesso em: 19 de jan. 2022.

SOUZEDO, Flávia Bellesia; BIZARRO, Lisiane; PEREIRA, Ana Paula Almeida de. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 69 n. 4, p. 269-276, ago. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 jun.2021.

STÄRKEL, Peter; SCHNABL, Bernd. Bidirectional Communication between Liver and Gut during Alcoholic Liver Disease. **Seminars in Liver Disease**, [s.l.], v. 36, n. 4, p. 331–339, 2016. Disponível em: Bidirectional Communication between Liver and Gut during Alcoholic Liver Disease - PubMed (nih.gov) Acesso em: 22 Jun. 2022.

STURGEON, Craig; FASANO, Alessio. Zonulin, A regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. **Tissue barriers**, [s. l.] v. 4, n. 4, p. 1251-1384, out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123927/>. Acesso em: 10 out. 2021.

SUBLETTE, M Elizabeth. *et al.* Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. **The Journal of clinical psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1577-1584, dez. 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534764/#_ffn_sectitle. Acesso em: 06 out. 2022.

SUDO Nobuyuki *et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. **J Physiol**, Japão, v. 558, n. 1, p. 263-275, jun. 2004. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2004.063388>. Acesso em: 30 set. 2021.

TRENNEPOHL, Letícia Rodrigues. **Influência da dieta na depressão?** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Universidade do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2020. Disponível em: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:IM1pspNI2igJ:scholar.google.com/+dietoterapia+na+depressao&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_vis=1. Acesso em: 06 out. 2022.

UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS (UNIAD). **Abuso de álcool e drogas**, 2013. Disponível em: <https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2014/01/Abuso-de-Alcool-e-Drogas.pdf>. Acesso em: 22 Jun. 2022.

VISMARI Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; NETO, João Palermo. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Rev Psiq Clin**. São Paulo, v. 35, n. 5, p. 196-204, maio, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/yj3WRdM8RzhQQj5zXdMTvrk/?format=pdf>. Acesso em: 21 nov. 2021.

WALSH, William J. **O poder dos nutrientes: como a bioquímica natural está substituindo os remédios psiquiátricos no tratamento de distúrbios mentais**. 1 ed. Rio de Janeiro: Versal, 2018.

WILES, Nicola. *et al.* Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study. **British Journal of General Practice**, [s. l.], v. 68, n. 675, p. 673-681, out. 2018. Disponível em: <https://bjgp.org/content/bjgp/68/675/e673.full.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2022

YARANDI, Shadi S. *et al.* Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. **J Neurogastroenterol Motil**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 201-212, abr. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819858/pdf/jnm-22-201.pdf>. Acesso em 26 de set. 2021.

YOGI, Cintia Midori; LOMEU, Fernanda Laurides Ribeiro de Oliveira; SILVA, Roberta Ribeiro. **Alimentação, Depressão e Ansiedade: entenda a relação**. Alfenas: Universidade Federal de Alfenas, set. 2018. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/prace/wp-content/uploads/sites/135/2020/10/E-BOOK-Alimentacao-Depressao-Ansiedade.pdf>. Acesso em: 07 set. 2022.