SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Edição XXIX

Capítulo 26

PSIQUIATRIA NUTRICIONAL E O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: UMA REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

MATHEUS FERREIRA CESPEDES[1]
LAURA MARTINS DA SILVA[1]

[1]*Discente - Acadêmico de Medicina da Faculdade do Vale do Rio dos Sinos.*

Palavras-Chave: *Psiquiatria Nutricional; Eixo Intestino-Cérebro; Suplementação Nutricional.*

DOI: 10.59290/1900221526

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A relação entre nutrição e saúde mental representa um campo emergente e de crescente relevância na psiquiatria contemporânea, conhecido como psiquiatria nutricional. Este campo surge em um contexto de carga global substancial de transtornos mentais, particularmente depressão e ansiedade, que afetam centenas de milhões de pessoas em todo o mundo e representam uma das principais causas de incapacidade (CHEN *et al.,* 2026).

Em 2021, a prevalência global de transtornos depressivos atingiu 332,4 milhões de casos e de transtornos ansiosos 359,2 milhões de casos, representando 63,1% de todos os transtornos mentais e 9,1% de todas as doenças (ZHANG *et al.,* 2025). A pandemia de COVID-19 exacerbou dramaticamente essa carga, com aumentos de 18-19% na prevalência de depressão e ansiedade entre 2019 e 2021, particularmente em regiões de alto índice sociodemográfico e entre mulheres jovens. (FAN *et al.,* 2025) Projeções indicam que até 2040, os casos globais podem ultrapassar 515 milhões para ansiedade e 466 milhões para depressão (ZHANG *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a psiquiatria nutricional emerge como uma abordagem promissora baseada em evidências crescentes de que padrões alimentares influenciam o risco, a gravidade e o prognóstico de transtornos psiquiátricos (MARTINS *et al,* 202; FOND *et al.,* 2020; MARX *et al.,* 2017). Dietas de alta qualidade, especialmente a dieta mediterrânea, estão associadas a menor risco de sintomas depressivos e ansiosos, enquanto padrões alimentares ocidentais e consumo elevado de alimentos ultraprocessados aumentam esse risco (LJUNGBERG *et al.,* 2020; MARANO *et al.*, 2025).

Os mecanismos biológicos que conectam nutrição e saúde mental são complexos, multifacetados e interconectados. Incluem modulação da inflamação sistêmica e neuroinflamação, com evidências robustas de que citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α) contribuem para sintomas depressivos e ansiosos através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e produção de metabólitos neurotóxicos da via da quinurenina (rota metabólica da degradação de triptofano) (HASSAMAL *et al*., 2023; LEONARD *et al.,* 2012; HU *et al.,* 2022).

O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e defesas antioxidantes, está consistentemente associado a maior gravidade de sintomas depressivos e ansiosos, com o cérebro sendo particularmente vulnerável devido ao seu alto consumo de oxigênio e conteúdo lipídico (SHAFIEE *et al.,* 2018; BHATT *et al*., 2020).

Adicionalmente, o eixo intestino-cérebro e a microbiota intestinal desempenham papel central nessa interação. A microbiota comunica-se com o sistema nervoso central através de múltiplas vias: produção de neurotransmissores (GABA, serotonina, dopamina), metabólitos bacterianos (ácidos graxos de cadeia curta), modulação do nervo vago, sistema imune e metabolismo do triptofano. (DICKS *et al*., 2023; CRYAN *et al.,* 2019). Disbiose intestinal está associada a hiperativação do eixo HPA, alterações na plasticidade sináptica, neuroplasticidade reduzida e comportamentos tipo-depressivos e ansiosos em modelos animais e humanos. (BAUTISTA *et al.,* 2025; CRYAN *et al.,* 2019; BARRIO *et al.,* 2022). Ademais, deficiências de nutrientes específicos—como vitamina D, ácidos graxos ômega-3, vitaminas do complexo B (especialmente folato), magnésio, zinco e selênio—também se associam a maior prevalência de sintomas depressivos, e a suplementação pode ser benéfica em casos selecionados (EKINCI *et al.,* 2023).

Este capítulo tem como objetivo explorar o papel das intervenções nutricionais no manejo de transtornos psiquiátricos, principalmente transtornos depressivos e ansiosos, com ênfase na dieta mediterrânea como estratégia alimentar com resultados mais consistentes na literatura. Serão discutidas suas características, achados de revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, bem como os mecanismos biológicos propostos que conectam esse padrão alimentar à melhora de desfechos em saúde mental, especialmente a modulação do eixo intestino-cérebro. Outrossim, o capítulo abordará o papel da suplementação de nutrientes específicos, discutindo seu potencial como terapias adjuvantes no tratamento psiquiátrico convencional.

METODOLOGIA

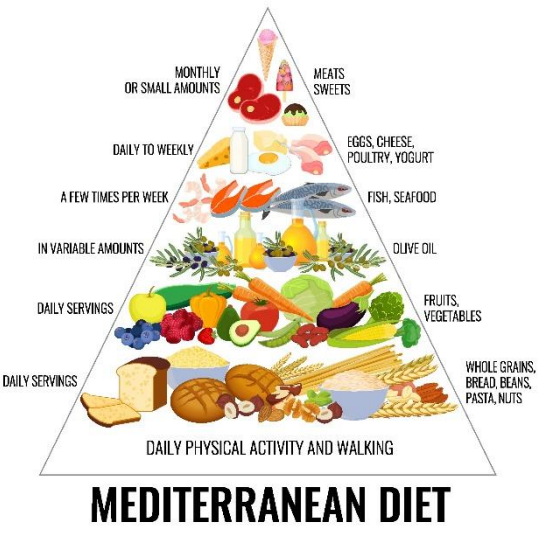
Realizou-se, portanto, uma revisão literária nas bases de dados PubMed e UpToDate sobre a influência da nutrição na saúde mental, explorando os mecanismos biológicos subjacentes e as evidências clínicas que sustentam a dieta como um pilar fundamental no tratamento e na prevenção de transtornos mentais. Utilizou-se os descritores: '*Nutritional Psychiatry' , 'Gut-Brain Axis', Mental health', 'Depressive disorders', 'Dietary patterns', 'Mediterranean diet" e 'Feeding behavior'* associados ao operador booleano "AND". Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas portugues e inglês, sendo ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas publicados entre 2017 e 2025 Os critérios de exclusão foram: estudo com viés de seleção ou amostras reduzidas, artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordaram diretamente a proposta estudada. A análise quantitativa sintetizou dados de 30 artigos selecionados após a triagem por pares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DIETA MEDITERRÂNEA EVIDÊNCIAS E RESULTADOS

A dieta mediterrânea representa a intervenção nutricional com maior nível de evidência para melhora de desfechos em saúde mental, conforme demonstrado por múltiplas revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados (HUSSEN *et al.,* 2025; FOND *et al.,* 2019; BAYES *et al.,* 2022). A dieta mediterrânea é caracterizada por alta ingestão de frutas, vegetais, leguminosas, nozes, grãos integrais, azeite de oliva extra-virgem como principal fonte de gordura, consumo moderado de peixes e frutos do mar, consumo moderado de laticínios (principalmente queijos e iogurte) e baixo consumo de carnes vermelhas e processadas. (ORTEGA *et al.,* 2022) Os componentes indivi-duais com maior potencial terapêutico incluem frutas, vegetais, peixes gordurosos e grãos integrais (AKERELE *et al.,* 2025) (**Figura 26.1**).

Figura 26.1 Pirâmide de alimentos



Fonte: SHUTTERSTOCK

Evidências de revisões sistemáticas e meta-análises

Uma revisão sistemática abrangente de 104 estudos (88 observacionais e 16 intervencionais) demonstrou que a adesão à dieta mediterrânea está consistentemente associada a: Redução de sintomas depressivos em adultos saudáveis e com comorbidades, redução de sintomas ansiosos, menor estresse percebido, melhora na qualidade de vida e bem-estar geral. Esses benefícios foram observados em diversas populações geográficas e contextos clínicos, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com condições médicas preexistentes (HUSSEN *et al.,* 2025).

Ensaio clínico randomizado AMMEND

O estudo AMMEND (*A Mediterranean Diet in MEN with Depression*) representa um dos ensaios clínicos randomizados mais robustos avaliando a dieta mediterrânea em pacientes com depressão clinicamente diagnosticada. O estudo foi conduzido com homens jovens entre 18 e 25 anos com depressão moderada a grave, que foram alocados para um grupo intervenção, que recebeu orientação nutricional para adesão à dieta mediterrânea, ou para um grupo controle submetido à terapia de *befriending*, caracterizada como uma forma estruturada de suporte social. As avaliações ocorreram no baseline, na semana 6 e na semana 12. A adesão ao padrão alimentar foi mensurada por meio do *Mediterranean Diet Adherence Score* (MEDAS), e o desfecho primário foi a variação no *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), enquanto a qualidade de vida (QoL) foi considerada desfecho secundário.

Ao final do estudo, 72 participantes completaram o seguimento. Observou-se que a adesão à dieta mediterrânea foi significativamente maior no grupo intervenção, com diferença média de 7,8 pontos no MEDAS (IC 95%: 7,23–8,37; P <0,001). Em relação aos sintomas depressivos, o grupo mediterrâneo apresentou redução média de 14,4 pontos no BDI-II em comparação ao grupo controle (IC 95%: 11,41–17,39; P <0,001). Além disso, houve melhora significativa na qualidade de vida, com aumento médio de 12,7 pontos no grupo intervenção (IC 95%: 7,92–17,48; P <0,001). Esses achados sugerem efeitos clinicamente relevantes, comparáveis ou até superiores aos tamanhos de efeito observados com antidepressivos convencionais, reforçando o papel potencialmente importante da nutrição como estratégia terapêutica complementar no manejo da depressão nessa população específica (BAYES *et al.,* 2022).

Mecanismos de ação da dieta mediterrânea

Os mecanismos pelos quais a dieta mediterrânea exerce seus efeitos benéficos na saúde mental são múltiplos e interconectados, sendo uma dieta rica em propriedades anti-inflamatórias, uma vez que reduz marcadores inflamatórios sistêmicos (IL-6, TNF-α, PCR), que estão elevados em pacientes com depressão e ansiedade. Além disso, deve-se destacar seu potencial antioxidante, visto que os polifenóis presentes em frutas, vegetais e azeite de oliva neutralizam espécies reativas de oxigênio, reduzindo o estresse oxidativo cerebral (HUSSEN *et al.,* 2025; AKERELE *et al.,* 2025).

A alta ingestão de fibras e polifenóis promove diversidade microbiana e produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que modulam o eixo intestino-cérebro (sistema de comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central que integra vias neurais, endócrinas, imunológicas e metabólicas). Ademais, componentes da dieta, especialmente ômega-3 de peixes e polifenóis, protegem contra declínio cognitivo e promovem neuroplasticidade (AKERELE *et al.,* 2025).

Por fim, é importante destacar o papel da dieta supracitada na regulação do eixo hipotá-

lamo-hipófise-adrenal, diminuindo a resposta ao estresse (MARX *et al*., 2021), e a modulação do metabolismo do triptofano, reduzindo a produção de metabólitos neurotóxicos (SIPAHI *et al.,* 2023).

SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES

A suplementação com ácidos graxos ômega-3, particularmente EPA e DHA, demonstra efeitos antidepressivos através de propriedades anti-inflamatórias, otimização da transmissão serotoninérgica, estabilização de membranas neuronais e modulação da neuroplasticidade. Evidências clínicas indicam redução significativa de sintomas depressivos, particularmente em pacientes com deficiências nutricionais comórbidas, embora haja variabilidade nos desenhos de estudo e dosagens (HOEPNER *et al.,* 2021).

A deficiência de vitamina D está associada a maior risco de depressão, e a suplementação atua através da modulação da atividade de neurotransmissores, redução da neuroinflamação, influência na neuroplasticidade e melhora da função cognitiva e regulação do humor. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que a suplementação com vitamina D reduz significativamente os escores de depressão, aumentando a resposta ao tratamento farmacológico padrão ou como monoterapia, incluindo remissão parcial ou completa (BORGES-VIEIRA *et al.,* 2023).

A suplementação com vitaminas do complexo B, como ácido fólico, L-metilfolato, vitamina B1, B12 ou metilcobalamina, demonstrou diminuição significativa nos escores de depressão, aumento da resposta ao tratamento farmacológico padrão e potencialização dos efeitos antidepressivos quando usados como adjuvantes. Além disso, o L-metilfolato e a S-adeno-silmetionina (SAMe) apresentam atividade antidepressiva comprovada em múltiplos estudos (BORGES-VIEIRA *et al.,* 2023).

Outros nutrientes, como zinco, magnésio, N-acetilcisteína, L-acetilcarnitina e coenzima Q10, também demonstraram benefícios na melhora de sintomas depressivos em estudos clínicos, atuando em vias divergentes da fisiopatologia da depressão (HOEPNER *et al*., 2021).

Portanto, a literatura atual respalda a incorporação de estratégias nutricionais como terapias adjuvantes baseadas em evidências no manejo de transtornos depressivos e ansiosos, com a dieta mediterrânea apresentando o maior corpo de evidências e os resultados mais consistentes. Essas intervenções apresentam alta segurança, boa tolerabilidade e potencial benefício significativo, representando ferramentas subutilizadas para melhorar a saúde mental e física de pacientes psiquiátricos (FOND *et al.,* 2020).

CONCLUSÃO

A inter-relação entre nutrição e saúde mental, consolidada no campo emergente da psiquiatria nutricional, representa um avanço significativo na compreensão e no manejo dos transtornos psiquiátricos. A evidência científica acumulada nas últimas décadas demonstra de forma consistente que padrões alimentares de alta qualidade e suplementação de nutrientes em casos selecionados exercem papel determinante na modulação de processos biológicos fundamentais à saúde cerebral, como a inflamação sistêmica, o estresse oxidativo, o metabolismo do triptofano e a integridade do eixo intestino-cérebro.

Em síntese, a integração de estratégias nutricionais baseadas em evidências ao cuidado psiquiátrico tradicional configura uma abordagem holística e segura, com potencial para aprimorar desfechos clínicos e qualidade de vida. A dieta mediterrânea, associada à avaliação e cor-

reção de deficiências nutricionais, deve ser considerada não apenas como ferramenta preventiva, mas também como componente fundamental de programas terapêuticos voltados à saúde mental. O fortalecimento da educação nutricional e de pesquisas interdisciplinares nessa área será essencial para consolidar a psiquiatria nutricional como pilar da medicina moderna e personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERELE, C. A.; KORALNIK, L. R.; LAFONT, E. *et al*. Nutrition and Brain Health: Implications of Mediterranean Diet Elements for Psychiatric Disorders. Schizophrenia Research, v. 281, p. 30-44, 2025. DOI: 10.1016/j.schres.2025.04.026.

BARRIO, C.; ARIAS-SÁNCHEZ, S.; MARTÍN-MONZÓN, I. The Gut Microbiota-Brain Axis, Psychobiotics and Its Influence on Brain and Behaviour: A Systematic Review. Psychoneuroendocrinology, v. 137, p. 105640, 2022. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105640.

BAUTISTA, J.; HIDALGO-TINOCO, C.; DI CAPUA DELGADO, M. *et al*. The Gut-Brain-Circadian Axis in Anxiety and Depression: A Critical Review. Frontiers in Psychiatry, v. 16, p. 1697200, 2025. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1697200.

BAYES, J.; SCHLOSS, J.; SIBBRITT, D. The Effect of a Mediterranean Diet on the Symptoms of Depression in Young Males (The "AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN With Depression" Study): A Randomized Controlled Trial. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 116, n. 2, p. 572-580, 2022. DOI: 10.1093/ajcn/nqac106.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role of Oxidative Stress in Depression. Drug Discovery Today, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.05.001.

BORGES-VIEIRA, J. G. & CARDOSO, C. K. S. Efficacy of B-Vitamins and Vitamin D Therapy in Improving Depressive and Anxiety Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutritional Neuroscience, v. 26, n. 3, p. 187-207, 2023. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2031494.

CHEN, M.; WANG, Y.; TAN, C. Epidemiological Trends of Depression and Anxiety at Global, Regional, and National Level: A Population-Based Observational Study From 1990 to 2021 Based on Global Burden of Disease 2021. Medicine, v. 105, n. 2, p. e47094, 2026. DOI: 10.1097/MD.0000000000047094.

CRYAN, J. F.; O'RIORDAN, K. J.; COWAN, C. S. M. *et al*. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiological Reviews, v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

DICKS, L. M. T. Our Mental Health Is Determined by an Intrinsic Interplay Between the Central Nervous System, Enteric Nerves, and Gut Microbiota. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 1, p. 38, 2023. DOI: 10.3390/ijms25010038.

EKINCI, G. N. & SANLIER, N. The Relationship Between Nutrition and Depression in the Life Process: A Mini-Review. Experimental Gerontology, v. 172, p. 112072, 2023. DOI: 10.1016/j.exger.2022.112072.

FAN, H.; YANG, Y.; LI, J.; HUANG, Z.; ZHOU, B. Change in Global Burden of Depressive and Anxiety Disorders Due to Pandemic: Insight From GBD 2021. Journal of Affective Disorders, v. 390, p. 119817, 2025. DOI: 10.1016/j.jad.2025.119817.

FOND, G.; YOUNG, A. H.; GODIN, O. *et al*. Improving Diet for Psychiatric Patients: High Potential Benefits and Evidence for Safety. Journal of Affective Disorders, v. 265, p. 567-569, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.092.

HASSAMAL, S. Chronic Stress, Neuroinflammation, and Depression: An Overview of Pathophysiological Mechanisms and Emerging Anti-Inflammatories. Frontiers in Psychiatry, v. 14, p. 1130989, 2023. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1130989.

HOEPNER, C. T.; MCINTYRE, R. S.; PAPAKOSTAS, G. I. Impact of Supplementation and Nutritional Interventions on Pathogenic Processes of Mood Disorders: A Review of the Evidence. Nutrients, v. 13, n. 3, p. 767, 2021. DOI: 10.3390/nu13030767.

HU, P.; LU, Y.; PAN, B. X.; ZHANG, W. H. New Insights Into the Pivotal Role of the Amygdala in Inflammation-Related Depression and Anxiety Disorder. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 19, p. 11076, 2022. DOI: 10.3390/ijms231911076.

HUSSEN KABTHYMER, R.; KARIMI, L.; LIVESAY, K. *et al*. Effect of Mediterranean Diet on Mental Health Outcomes: A Systematic Review. Nutrition Research Reviews, p. 1-65, 2025, DOI: 10.1017/S0954422425100243.

LEONARD, B. & MAES, M. Mechanistic Explanations How Cell-Mediated Immune Activation, Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways and Their Sequels and Concomitants Play a Role in the Pathophysiology of Unipolar Depression. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 36, n. 2, p. 764-785, 2012. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005.

LJUNGBERG, T.; BONDZA, E.; LETHIN, C. Evidence of the Importance of Dietary Habits Regarding Depressive Symptoms and Depression. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 5, p. E1616, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17051616.

MARANO, G.; TRAVERSI, G.; MAZZA, O. *et al*. The Immune Mind: Linking Dietary Patterns, Microbiota, and Psychological Health. Nutrients, v. 18, n. 1, p. 96, 2025. DOI: 10.3390/nu18010096.

MARTINS, L. B.; BRAGA TIBÃES, J. R.; SANCHES, M. *et al*. Nutrition-Based Interventions for Mood Disorders. Expert Review of Neurotherapeutics, v. 21, n. 3, p. 303-315, 2021. DOI: 10.1080/14737175.2021.1881482.

MARX, W.; LANE, M.; HOCKEY, M. *et al*. Diet and Depression: Exploring the Biological Mechanisms of Action. Molecular Psychiatry, v. 26, n. 1, p. 134-150, 2021. DOI: 10.1038/s41380-020-00925-x.

MARX, W.; MOSELEY, G.; BERK, M.; JACKA, F. Nutritional Psychiatry: The Present State of the Evidence. Proceedings of the Nutrition Society, v. 76, n. 4, p. 427-436, 2017. DOI: 10.1017/S0029665117002026.

ORTEGA, M. A.; FRAILE-MARTÍNEZ, Ó.; GARCÍA-MONTERO, C. *et al*. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. Nutrients, v. 14, n. 15, p. 3099, 2022. DOI: 10.3390/nu14153099.

SHAFIEE, M.; AHMADNEZHAD, M.; TAYEFI, M. *et al*. Depression and Anxiety Symptoms Are Associated With Prooxidant-Antioxidant Balance: A Population-Based Study. Journal of Affective Disorders, v. 238, p. 491-498, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.079.

SIPAHI, H.; MAT, A. F.; OZHAN, Y.; AYDIN, A. The Interrelation Between Oxidative Stress, Depression and Inflammation Through the Kynurenine Pathway. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 23, n. 6, p. 415-425, 2023. DOI: 10.2174/1568026623666221223111309.

ZHANG, Z.; CHEN, X.; WU, S. *et al*. Global, Regional and National Burden of Anxiety and Depression Disorders From 1990 to 2021, and Forecasts Up to 2040. Journal of Affective Disorders, p. 120299, 2025. DOI: 10.1016/j.jad.2025.120299.