

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Suplementos Alimentares na Ansiedade e Depressão

Ana Isabel Fernandes de Jesus Marques

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo Figueira e
coorientada pela Professora Doutora Maria Filipa Duarte Ramos Carmona

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Suplementos Alimentares na Ansiedade e Depressão

Ana Isabel Fernandes de Jesus Marques

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo Figueira e
coorientada pela Professora Doutora Maria Filipa Duarte Ramos Carmona

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2022



RESUMO

Após o início da Pandemia Mundial causada pelo vírus SARS-COV-II, uma das características da sociedade moderna, que já se vinha a desenvolver desde o início da computação e posterior inserção das redes sociais, tem sido o aumento exponencial da ansiedade e sua respetiva progressão para a depressão, causada por uma maior agitação diária e permanente *stress* associado, bem como perspetivas irrealistas da vida que levam a comparações difíceis de alcançar. Por este motivo, cada vez mais pessoas procuram ajuda especializada ou decidem, por sua autorrecriação, encontrar soluções para aquilo que vão sentindo, nomeadamente a utilização de suplementos alimentares. Sendo os suplementos alimentares considerados um alimento, são tutelados pela DGAV (Direção Geral da Alimentação e Veterinária) e passam pelo crivo desta instituição antes da sua venda ao público, mas sem a necessidade de comprovação sobre qualidade, eficácia e segurança como, por exemplo, acontece com os medicamentos. Têm venda livre e não requerem nenhuma prescrição específica, e nem sempre têm supervisão médica nem ajuda de profissionais com formação para aconselhamento. Para além do próprio suplemento alimentar poder ter algumas contra-indicações de utilização, pode haver interações com medicação ou outros géneros alimentícios. A ansiedade e depressão são doenças mentais que já eram prevalentes no mundo e que agravaram consideravelmente durante o período da pandemia. Embora a medicação ainda seja considerada a primeira solução de intervenção, muitos indivíduos na procura de novas soluções, têm decidido por suplementos alimentares como uma resposta de recurso terapêutico na melhoria dos sintomas e na promoção da saúde. Os suplementos alimentares, enquanto alimentos com relevância na suplementação específica de determinados micronutrientes como, Ferro, Magnésio, Cálcio, zinco, selénio e iodo, diversas vitaminas, tais como, A, complexo B, C, D, E, fontes alimentares que contenham Ómega-3, probióticos, aminoácidos e extratos de ervas, são uma resposta benéfica no perfil de doenças do foro psicológico. Deste modo, são indicadas as evidências de uma boa saúde do trato Gastrointestinal, tendo esta uma relação direta entre a saúde física e a mental. Este estudo teve como objetivo compreender, através de uma revisão de literatura, o estado da ansiedade e depressão numa sociedade pós pandemia SARS-COV-2 e o papel dos suplementos alimentares como uma solução viável.



Foi identificada a relevância da qualidade da dieta, no estado clínico geral do paciente e o modo como pode contribuir para a melhoria da saúde nas patologias estudadas. Foi igualmente elaborado um questionário, distribuído por correio interno, durante o mês de julho de 2022, pelas várias faculdades da Universidade de Lisboa, tendo os resultados sido recolhidos no final do mesmo mês. Após receção, os questionários foram codificados, de forma a assegurar a confidencialidade. O inquérito foi dividido em duas secções e obteve um total de 83 respostas. Após a análise dos resultados, concluiu-se que a maioria dos inquiridos estão muito habituados a interações sociais e podem ressentir-se com aumento de *stress* e consequente ansiedade e depressão, com maiores ou menores consequências a confinamentos, em especial quem vive sozinho ou com um número reduzido de pessoas no seu agregado familiar, por isso a ansiedade associada ao impacto COVID-19, foi aumentada. Avaliou-se se os alunos da universidade de Lisboa, representados pela amostra, acreditam que a toma de suplementos alimentares pode representar um benefício e são consumidores dos mesmos.

Palavras-Chave: Depressão, Ansiedade, microbioma, suplementos alimentares.



ABSTRAT

After the World Pandemic, caused by the SARS-COV-II virus, started one of the aspects of modern society, which has been developing since the early years of social media and computer world, is the exponential increase of anxiety and its respective progression into depression, caused by higher levels of constant agitation and stress as well as unrealistic life expectations which lead to unattainable outcomes. For this reason, more and more people have been seeking professional help or choosing, based on their prerogative, to find solutions for how they feel, namely in the use of supplements. Since supplements are considered food, they are regulated by the DGAV (initials that stand for Veterinary and Food General Direction) and require this organization's stamp of approval before they are sold to the public but without the need to check for quality, efficiency, or safety just as it happens, for example, with medication. They can be sold over the counter and don't require a prescription, medical assistance, or advice from a trained professional. Also, a supplement may have certain contraindications as well as certain reactions to other medications or food groups. Anxiety and depression have previously been prevalent mental health conditions but have worsened considerably during the SARS-COV-II virus pandemic period. Although medication is still considered the main mode of intervention, many individuals in search of new solutions have opted for supplements as an answer for their therapeutic needs to improve symptoms and promote health. Food supplements, as relevant food to compliment certain micronutrients such as, iron, magnesium, calcium, zinc, selenium and iodine, several vitamins such as A, complex B, C, D, E, food sources containing Omega-3, probiotics, amino acids, and herbal extracts, have a beneficial outcome in the realm of psychological conditions. Therefore, evidence shows that a healthy gut microbiome is important, having a direct connection between physical and mental health. This study aims to provide an understanding, through a literature review, to the state of anxiety and depression in a post SARS-COV-II pandemic society and how the role of food supplements can play a viable solution. The importance of a balanced diet was identified for the general clinical state of the patient and in how it can contribute to the improvement of the studied pathologies. A questionnaire was also composed and distributed by internal mail during the month of July 2022 across the various campuses of the University of Lisbon, having collected the results at the end of the same month. After its completion the answers were coded to assure confidentiality. The questionnaire was divided into two sections with 83 replies. After analyzing the results, it was concluded that most of the participants were accustomed to social



interaction and that the lack of it can lead to an increase of stress and consequently anxiety or depression, with bigger or smaller consequences due to confinement especially in people living alone or with few household members. For this reason, anxiety connected to COVID-19 has increased. This study evaluated that University of Lisbon students' sample, represented by the questionnaire, believe that supplements can be beneficial, and consume them as well.

Key words: Depression, Anxiety, gut microbiome, food supplements.



Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus, porque é a razão desta possibilidade ter sequer existido. Ele tem abençoado a minha vida com oportunidades que eu sei que não teria de outro modo. É um facto científico que a gratidão gera reciprocidade, e eu dou Graças pelo tanto que Ele me tem ajudado até aqui.

Quero agradecer à minha família, que me deu a força, o encorajamento e o mimo necessários para persistir e não desistir, com o propósito de atingir o alvo, que era terminar esta formação, conforme me tinha proposto. As minhas filhas são a minha obra maior, e através delas recebo toda a inspiração necessária para encarar os desafios a que me proponho.

Aos meus amigos Sharon e Douglas Fry, a quem considero a família que Deus me deixou escolher, agradeço o apoio constante e logístico. Sem vocês teria sido bem mais difícil chegar a bom porto.

À minha amiga Ana Serôdio (que este mestrado me deu o privilégio de conhecer), o meu muito obrigado pelo apoio, instrução, ajuda indescritível, e pelos muitos momentos de partilha e encorajamento. A Bíblia diz em Provérbios 17:17: “Em todo o tempo ama o amigo, e na angústia nasce o irmão.”

Gostaria também de deixar o meu Muito Obrigada, a todo o corpo docente que compõe este mestrado. A cada um dos professores, e sem exceção, agradeço a paciência e a disponibilidade com que sempre receberam as minhas dúvidas e questões.

Muito obrigada à Prof. Dr^a Filipa Duarte Ramos pelo seu apoio incondicional como minha coorientadora, e pelo modo como me apoiou com o questionário. A sua ajuda foi imprescindível.

Por último, uma palavra especial à Prof. Dr^a. Maria Eduardo. Muito obrigada por todo o apoio, encorajamento, compreensão, paciência, disponibilidade constante e acima de tudo a grande capacidade de comunicar de forma clara e perceptível. Numa situação de grande *stress* (como aquela a que uma formação deste grau compreende), a professora Maria Eduardo sempre demonstrou calma e grande sentido de resolução de problemas, o que fez com que todo o processo fosse muito mais agradável do que aquilo que seria de esperar. Sou-lhe grata, de coração!

“Todo o nosso conhecimento se inicia com sentimentos”

Leonardo da Vinci



Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- ASAE: Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
- ATP: Adenosina trifosfato
- AVC: Acidente Vascular Cerebral
- BDNF Brain-derived neurotrophic factor – Fator neurotrófico derivado do cérebro
- CAC: Comissão do Codex Alimentarius
- CYP: Proteína citoplasmática
- DDR: Dose Diária de Referência
- DGAV: Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
- DGS: Direção Geral de Saúde
- DHA: Ácido Docosa-hexaenóico
- EEG: Eletroencefalógrafo
- EFSA: European Food Safety Authority
- EPA: Ácido Eicosapentaenoico
- FAO: Food and Agriculture Organization
- Fig.: Figura
- GABA: Ácido gama-aminobutírico
- INFARMED: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
- ISAFM: Instituto de saúde ambiental da Faculdade de Medicina
- ISPUP: Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto
- LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
- MDD: Major Depressive Disorder (Distúrbio depressivo maior)
- MMRW- *Morbidity and mortality weekly report*- Relatório semanal da morbidade e mortalidade
- OMS: Organização Mundial da Saúde
- OXT: Neuro Peptídio de Oxitocina
- SA: Suplemento Alimentar
- SSRIs: Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
- TDAH: Transtorno de Déficit de atenção com Hiperatividade
- TDR: Toma diária recomendada

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1 – “ <i>Gut brain axis and depression</i> ” – A depressão e o eixo do intestino ao cérebro.....	24
Figura 2 - Quantidade anual de embalagens de Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos dispensadas em Portugal (2018- 2020).....	32
Figura 3 - Número mensal de embalagens de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, dispensadas em meio ambulatorio em Portugal (2018-2020).....	32
Figura 4 - Embalagens de antidepressivos dispensadas (anual).....	33
Figura 5 - Número mensal de embalagens de antidepressivos dispensadas em meio ambulatorio em Portugal (2018-2020).....	33
Figura 6 - <i>Medications USA by Anxiety Disorder Association in adults age 18 and older</i> -Medicamentos nos EUA pela Associação de Distúrbios de Ansiedade em adultos maiores de 18 anos.....	35
Figura 7 - Impacto das alterações de COVID nos níveis de Ansiedade em função da dependência financeira.....	54
Figura 8 - Impacto das alterações de COVID nos níveis de Ansiedade em função do nível de <i>stress</i> habitual.....	54
Figura 9 - Valores médios de Ansiedade habitual em função da experiência prévia de pânico.....	55
Figura 10 - Valores médios de ansiedade habitual em função do <i>stress</i> nas atividades diárias.....	56
Figura 11 - Motivos associados à ansiedade e COVID-19.....	56
Figura 12 - Soluções encontradas para lidar com a ansiedade.....	57
Figura 13 - Fontes de aconselhamento para uso de suplementos alimentares.....	60
Figura 14 - Classe de Suplementos Alimentares usados durante a pandemia.....	61
Tabela 1 - Base de evidência de interações medicamentosas.....	48
Tabela 2 - Características sociodemográficas da amostra (n=83).....	52
Tabela 3 - Níveis habituais de Ansiedade.....	53
Tabela 4 - Grau de <i>stress</i> , sintomas e impacto das alterações COVID.....	53
Tabela 5 – Medicamentos para a ansiedade consumidos no período COVID-1.....	59



ÍNDICE

Folha de rosto.....	II
Resumo.....	III
Abstrat.....	V
Agradecimentos.....	VII
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas.....	VIII
Índice de Figuras e Tabelas.....	VIII
Nota Introdutória e Objetivos.....	2
Capítulo I – Ansiedade e Depressão.....	3
1.1 Introdução.....	3
1.2 Metodologia.....	3
1.3 Revisão Bibliográfica.....	4
1.3.1 Ansiedade.....	7
1.3.2 Depressão.....	10
1.3.3 Diferença entre Ansiedade e Depressão.....	12
1.3.4 Soluções propostas nos últimos 5 anos versus as soluções encontradas durante a pandemia.....	16
1.3.5 Microbioma.....	18
1.3.5.1 Ligação do cérebro ao corpo: consequências do Microbioma.....	18
1.3.5.2 Microbioma na Depressão.....	22
1.3.5.3 Estudos sobre Probióticos na Depressão.....	23
1.3.5.4 A microbiota intestinal e os antidepressivos.....	25
1.3.5.5 Da investigação para o corpo humano.....	27
1.3.6 Medicamentos na Ansiedade e Depressão.....	30
1.3.6.1 Ansiolíticos, Antidepressivos, Sedativos e Hipnóticos utilizados em Portugal...30	
1.3.6.2 Medicação para Ansiedade e Depressão na Pandemia.....	34
1.3.6.3 Efeitos secundários.....	36
1.3.7 Suplementos Alimentares.....	37
1.3.7.1 Suplementos Alimentares na Ansiedade e Depressão.....	38
1.3.7.2 Os suplementos Alimentares mais utilizados na Ansiedade e Depressão.....	45
1.3.7.3 Efeitos secundários.....	46
Capítulo II – Inquérito de alunos da Universidade de Lisboa.....	50
1 2.1 Introdução.....	50
2 2.2 Material e métodos.....	50
3 2.3 Resultados e discussão.....	51
4 Conclusão.....	63
5 Bibliografia.....	65
6 Anexo I.....	78

Nota Introdutória

Este trabalho, que se destina a estudar a influência do período COVID-19 na ansiedade e depressão, tem igualmente o propósito de perceber se houve recurso a medicação e/ou suplementos alimentares, e foi dividido em 2 capítulos.

O capítulo I, de cariz monográfico, é baseado numa revisão bibliográfica incidindo sobre a ansiedade e depressão, suas causas principais, sintomas associados e formas de as combater como utilização de medicação e/ou de suplementos alimentares. Iremos também debruçarmo-nos sobre os efeitos da pandemia COVID-19 na ansiedade e depressão.

O capítulo 2 recai sobre a avaliação de respostas a um questionário dirigido a um grupo-alvo, “alunos da Universidade de Lisboa”, para tentar perceber de que modo estes alunos foram afetados pelo período pandémico e que estratégias usaram para combater os seus efeitos. Finalmente serão apresentadas as conclusões deste trabalho.

Este trabalho tem como objetivos:

- Analisar estudos já publicados (*in vivo* ou *in vitro*), em que foram utilizados suplementos alimentares, em situação de *stress* crónico, ansiedade e depressão.
- Avaliar de que modo foi afetada a população estudantil na Universidade de Lisboa, ao longo do período pandémico (de aulas online (2020-2021), distanciamento social, incertezas e medo generalizado) relativamente ao desenvolvimento de ansiedade e *stress* e se optaram por consumir suplementos alimentares ou medicação.

Acreditamos que após a revisão da literatura e análise crítica de risco-benefício, associado à análise dos dados dos inquéritos que foram realizados, poderemos encontrar algumas respostas a algumas perguntas que fomos fazendo e despertaram o interesse em desenvolver este tema, como por exemplo: O que é a ansiedade? O que é a depressão? Qual é a correlação entre as duas? Havendo uma dieta equilibrada há necessidade de recorrer a suplementos alimentares para estas situações? Qual a relação ansiedade/depressão com o nosso metabolismo? Como atuam e quais as vantagens dos suplementos para a ansiedade/ depressão e quais os cuidados a ter na sua ingestão? E poder-se-ão usar SA para a ansiedade e depressão conjuntamente com outra medicação, nomeadamente medicação crónica para outras patologias?

CAPÍTULO I - ANSIEDADE E DEPRESSÃO

1.1 Introdução

A ansiedade e depressão têm crescido exponencialmente nos últimos anos, em especial nos chamados países mais desenvolvidos. Provavelmente o ritmo de vida cada vez mais acelerado, a competição desenfreada para progressão nas carreiras e até a ambição de notas altas para ter acesso a cursos superiores e depois a empregos mais rentáveis, serão algumas das causas responsáveis por este crescimento.

Outra das causas que parece ter feito aumentar a ansiedade e a depressão nas pessoas foi o recente período Covid-19 por ter sido uma pandemia completamente desconhecida em que diariamente se tinha notícia do aumento do número de casos e de mortes e também porque nos obrigou a um confinamento que não era habitual.

As pessoas vão combatendo, como sabem ou como podem, os sintomas de ansiedade através de consultas a médicos e psicólogos ou somente com atitudes autodidatas ou aconselhamento de familiares e amigos. Normalmente vamos sempre chegar a medidas que incluem a utilização de medicamentos e/ou de suplementos alimentares que podem ou não ajudar a resolver este problema.

Se algumas pessoas fazem tratamentos com supervisão médica, outras não seguem este caminho podendo criar mais problemas por falta de eficácia ou porque os próprios suplementos alimentares podem não ser adequados ou terem interações com os medicamentos.

1.2 Metodologia

Na revisão da bibliografia foram selecionados artigos científicos de publicação em periódicos nacionais e internacionais, em Português e Inglês. Considerando as seguintes palavras-chave em português e inglês, respetivamente: depressão e suplementos alimentares; ansiedade e suplementos alimentares; depressão na pandemia covid-19; ansiedade na pandemia covid-19; microbiota; ansiedade e depressão; *depression and supplements; anxiety and supplements; herbal supplements; anxiety and/or depression COVID-19; microbiome in anxiety and/or depression*.

Foram incluídos nesta revisão, estudos que contemplaram a relação da qualidade da dieta com o transtorno de ansiedade e depressão e as consequências, como distúrbios de sono, o efeito dos suplementos alimentares comparados aos antidepressivos e

ansiolíticos. Para a pesquisa bibliográfica foi utilizada a base de dados PubMed, SciELO, Cureus, Researchgate, Elsevier, entre outras, no browser Google Académico, com a seleção de artigos entre 2020 e 2022 em especial, e publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas Português e Inglês.

De início foi realizada a identificação dos títulos para análise de dados, num total de 202, após a qual, passou-se à seleção dos mesmos, ficando com um total de 166, tendo-se tido como critério de escolha os mais abrangentes à temática escolhida. Iniciou-se a sua leitura e elaboração dos resumos.

1.3 Revisão bibliográfica

A ansiedade é uma emoção que pode ser útil, na medida em que ajuda a identificar situações de perigo e permite uma melhor preparação para as enfrentar. Quando bem controlada, atua sobretudo como estimulante, mas em excesso pode causar sofrimento desnecessário. No entanto, nos tempos atuais, a palavra ansiedade ficou mais associada à conotação negativa, pelo crescendo dos problemas no local de trabalho(1), pelo medo associado à falta de saúde(2), pelos momentos escolares stressantes(3) e pelos momentos de incerteza causados pela vivência da pandemia causada pelo SARS-COV-2(4). Estes distúrbios afetam tanto a mente como o próprio corpo, levando a uma série de sintomas gerais, que afetam as nossas rotinas assim como o nosso convívio social.(5)

A 16 de março de 2020 a maioria dos chefes de estado europeus estavam a obrigar a um confinamento inicial de duas semanas, sem aviso prévio, colocando as populações em stress extremo tendo de se adaptar a uma realidade surreal(6). Entre os tipos de adaptação consideraram-se o trabalho, os estudos, o abastecimento de bens alimentares, alguns a terem de viajar rapidamente para voltarem às suas origens, sem sequer terem noção que o afastamento, que supostamente seria por duas semanas se tornaria em pelo menos dois meses(7). Ao longo do último ano e meio assistimos a um crescendo de situações de stress entre gerações, que têm levado a estudos (e com certeza muitos mais irão ser desenvolvidos) que demonstram o quão transversal o impacto da pandemia, e suas implicações e limitações, tem tido na saúde mental em geral e de alguns grupos específicos em particular(8).

A ansiedade e depressão podem ser tratadas por via medicamentosa, mas cada vez mais tem havido recurso à utilização de suplementos alimentares por várias razões sendo uma delas o não necessitarem de requisição médica.

O *Stress* e a ansiedade têm sido identificados como promotores de múltiplas doenças, incluindo condições neurológicas, tais como a doença de Alzheimer, problemas cardiovasculares e doenças associadas ao estilo de vida, tais como diabetes e obesidade. Sabendo que os medicamentos do foro psicológico estão associados a viciação e efeitos secundários como, por exemplo, o ganho de peso, leva a que haja soluções de gestão comportamental de um modo menos invasivo e mais apropriado ao indivíduo, em particular(9).

No período recente pandémico, que sair de casa não era uma opção, a solidão, associada ao consumo de calorias extra e ao visionamento de notícias “apocalípticas”, levou a que temêssemos pela vida e pela sobrevivência. Desde conselhos entre amigos ou sugestões de *influencers* nas redes sociais, muitos, confrontados com estes sintomas de ansiedade, angústia, medo, falta de energia, inércia, foram levados a adquirir suplementos alimentares (SA), para atenuar estes sintomas(10). Numa primeira fase, há a tendência de procurar a solução mais acessível (através de suplementos alimentares), como uma resposta mais “natural”, para ajudar a controlar estes sintomas associados a emoções exacerbadas e só numa fase posterior (caso os sintomas se mantenham ou aumentem), se recorrerá a ajuda especializada, seja através de aconselhamento psicológico ou mesmo através de consulta do médico de família(11).

A utilização de suplementos alimentares, pode realmente ser uma boa solução e apesar das limitações metodológicas e de alguns resultados inconsistentes, existem ensaios que mostram uma redução de sintomas associados á ansiedade e depressão por meio de suplementos alimentares, como por exemplo, os probióticos.(12)(13)(14)(15)(16)

No cérebro, os neurónios comunicam-se através de moléculas chamadas de neurotransmissores, sendo a serotonina(17) uma delas, a qual é apelidada de neurotransmissor da felicidade e do bem-estar, visto que regula o humor e a concentração, promove um descanso de qualidade, aumenta a capacidade cognitiva e ajuda a controlar o apetite e o peso. Além desta poderíamos igualmente referir a oxitocina(18), devido ao seu papel de melhoria do humor, da interação social, diminuição da ansiedade e aumento da ligação entre parceiros.

Baixos níveis de serotonina e oxitocina estão associados a ansiedade, depressão, alterações do humor, irritabilidade e distúrbios do sono(11)(19).

Deste modo, a ligação entre intestino-cérebro pode contribuir para a ansiedade e problemas de digestão.(20) Este eixo (intestino-cérebro) pode ligar a ansiedade a problemas do estômago e vice-versa.(21) Há situações que nos deixam com dores de estômago e enjoados, ou até sentir uma “impressão” na barriga, isto porque o nosso sistema digestivo é sensível às emoções: raiva, ansiedade, tristeza, euforia, ... todos estes sentimentos podem levar a reações intestinais.(22)(23)

O eixo intestino-cérebro pode ser afetado por diversos fatores, como a dieta, o estilo de vida, infeções e tratamentos com antibióticos, entre outros fármacos(24). Alterações dos hábitos alimentares contribuem para a disbiose intestinal, que por sua vez irá afetar o sistema imunológico, produzir inflamação(25) e permeabilidade intestinal. A microbiota intestinal de pacientes com distúrbios alimentares e com ansiedade, demonstram desequilíbrios bacterianos(26). Embora certos estudos tenham demonstrado que não há influência dos pré-bióticos, nem na ansiedade nem na depressão, os mesmos apontam os probióticos como ansiolíticos e antidepressivos(16).

Já foram desenvolvidos tratamentos combinados de *Terapia Integrativa Personalizada*, em conjunto com suplementos, direcionados para a problemática apresentada, e a utilização dos suplementos demonstram melhorias ao nível da qualidade do sono e do número de horas dormidas(27). Entre os suplementos utilizados destacam-se o zinco(28) magnésio(29), as vitaminas A(30), a vitamina D(31), as do complexo B(32), Ómega-3(32), Probióticos(13)(14)(15), Açafrão(33), Curcuma(34), Geleia Real(35), Tintura de Hiperícao(36), entre outros(37)(38)(9).

A toma de magnésio e de Ómega-3 reduz a inflamação e a concentração de cortisol e influencia a atividade de serotonina(29)(32).

Há também a administração de *Taurina*, um suplemento que produz atividade antidepressiva e promove a regulação de hormonas e neurotransmissores enquanto restaura fatores neurotróficos de regulação, além de diminuir o consumo de sucrose. Deste modo a ingestão de *Taurina* inibe a anedonia (perda da satisfação e interesse em realizar diversas atividades), aumenta a capacidade de aprendizagem, ajuda na perda de memória e previne o aumento de ansiedade. Estudos feitos em ratos demonstram que este suplemento tem efeitos antidepressivos e que regula a função de HPA (um sistema neural endócrino que controla as reações ao *stress* e regula diferentes

processos corporais, como a digestão, as respostas do sistema imunológico, humor, etc.) promovendo a neutro gènesis(39)(40).

O caso do Magnésio, que é outro suplemento muito utilizado nestas situações, é de evidência fraca, no entanto há provas que demonstram que ajuda a diminuir a ansiedade provocada por stress(29).

A saúde mental, ou a falta dela, está associada a muitos dos nossos comportamentos sociais. Nos grupos estudantis afeta tanto os estudantes como os seus familiares e as instituições de ensino onde estudam(3). Uma ação multiprofissional, por meio de grupos psicoeducativos(41) e a supervisão nutricional bem como a fitoterapêutica, surgem como um procedimento possível para melhorar os sintomas e promover a saúde nestas patologias, podendo igualmente ter um papel importante na conduta de transtornos de ansiedade e depressão na população jovem, adulta e idosa(42).

1.3.1 Ansiedade

Sendo esta uma emoção que advém de momentos de tensão, preocupação e insegurança, pode levar a alterações físicas, como por exemplo alterações da frequência cardíaca, aumento da tensão arterial, tremores, mal-estar geral, sudorese excessiva e/ou sensação de secura da boca ou garganta.(43)

Em condições “normais” é útil porque ajuda a identificar situações anómalas de perigo e permite-nos a prévia preparação para lidar com as mesmas. Quando bem controlada, a ansiedade atua como “despertador”, no entanto, no sentido oposto, pode levar a sofrimento desnecessário, sendo estimulado por compreensão de ameaças que não existem e esta pode levar a depressão quando não analisada e avaliada atempadamente.(44)

A ansiedade “excessiva” associada a comprometimento funcional, é aquela que condiciona diferentes aspetos do dia-a-dia, com sintomas físicos e cognitivos. O corpo fica em estado de alerta, preparado para se defender, fugir ou atacar. A ansiedade, por norma, acentua-se com a idade e diminui com a escolaridade.(45)(46)

Causas:

Suplementos na Ansiedade e Depressão

Ana de Jesus Marques

Um das vezes as causas são evidentes e reais, noutras, a ansiedade advém da suposição do que poderia acontecer, sendo provável ou não, mas que pode nunca vir acontecer. Quando isto sucede a pessoa não consegue identificar a causa da sua ansiedade e tende a empolá-la. Dai a importância de compartimentar os fatores desencadeadores. Existe também a possibilidade de haver um fator genético potenciador. A ocorrência de eventos *stressantes* e a incapacidade de lidar com estes, pode levar à sua acumulação interior, podendo ser a causa de práticas e hábitos, que só suscitam o aumento das crises de ansiedade, como por exemplo, o consumo excessivo de álcool, drogas, chá, café, tabaco e automedicação. Passa a haver também um distúrbio acrescido do padrão do sono, que por sua vez pode agravar a sintomatologia ansiosa.(47)

Como se manifesta:

Os sintomas mais comuns são, medo, preocupação excessiva, impotência e pânico. Estas sensações associam-se a sintomas físicos e podem ser específicos conforme o tipo de ansiedade associada. Os ataques de pânico podem começar subitamente criando reações muito fortes de quase asfixia.(44) Nas fobias sociais são mais exacerbados na exposição social ou pública levando a pessoa a ficar inerte, como congelada, sem ação. No *stress* pós-traumático, o passado ocupa o presente e o futuro, não havendo lugar à vida normal, sendo que há um reviver com reações físicas e emocionais muito intensas.(47)

Se associarmos a ansiedade aos problemas decorrentes da pandemia COVID-19 como as mudanças sociais, perda de emprego, perda de estabilidade financeira, restrições, proibições, medos e isolamento social (47), provavelmente, podem ter sido encontradas soluções rápidas para combater os distúrbios de sono e depressão, associados à ansiedade, não só pela dificuldade em aceder a ajuda médica mas também por se pensar, que pode ser resolvido quer pela automedicação como pela utilização de suplementos alimentares. (48)

Principais Transtornos de Ansiedade em adulto

Os transtornos de Ansiedade(49) são condições causadas por medo de antecipação de comportamento que são desproporcionais à situação desencadeante. Mesmo após o evento têm tendência a persistir. Causam decréscimo de qualidade de vida e invocam

restrições sociais, levando a prejuízos consideráveis para o indivíduo em função do sofrimento alcançado.(45)

É importante saber o que aciona estes sintomas e qual é a dinâmica por forma a encontrar a melhor solução para colmatar este transtorno incapacitante, embora a ansiedade seja considerada uma emoção normal e até um mecanismo de defesa, como já foi referido anteriormente.

De modo geral, a ansiedade(50) é um sinal de alerta, com o propósito de advertir sobre perigos eminentes e levar o indivíduo a tomar uma decisão por forma a solucionar o seu predicamento.(51)

TAG (Transtorno de Ansiedade Generalizada)

Preocupação excessiva em relação a diversos eventos ou atividades. A intensidade, duração e frequência é exacerbada em relação à realidade provável ou à repercussão do evento antecipatório. Os indivíduos com TAG preocupam-se com situações rotineiras, responsabilidades no trabalho, saúde, finanças, com membros de família ascendente e descendente, antecipam desgraças que poderão acontecer com eles próprios ou familiares próximos (pais, filhos, cônjuge...) ou até questões menores. Apresentam constante sofrimento subjetivo e por antecipação de prováveis problemas que podem até não vir a acontecer.

TAS (Transtorno de Ansiedade Social)

É um medo acentuado ou intenso em que a ansiedade é desencadeada por situações sociais nas quais a avaliação do indivíduo por outros leva a esta atitude. A possibilidade de uma opinião negativa provoca intensa ansiedade, a qual, junto com o medo, torna-se desproporcional tendo em conta a ameaça real (situação social). Esta ansiedade leva a sofrimento considerável e prejuízo no funcionamento social, profissional e noutras áreas determinantes do seu quotidiano. Estes sintomas podem aparecer na adolescência e assumir um percurso crónico.(50) Dos pacientes com Transtorno de Ansiedade, a TAS apresenta uma incidência de 10% a 20%.(52) Ao longo da vida, este transtorno é prevalente durante 12% do tempo.

TP (Transtorno de Pânico)

Ataques de pânico constantes e recorrentes. Advêm de susto abrupto de medo ou desconforto intenso e alcança o seu clímax em minutos, apresentando os seguintes

sintomas: palpitações, taquicardia, sudorese, sensação de falta de ar ou sufocamento, sensação de tontura, medo de morrer, despersonalização, desrealização. O início é súbito e tem uma duração média de 10 a 30 minutos. Qualquer pessoa pode desencadear um ataque de pânico, mas só quem tem estes ataques mais do que três vezes por mês é diagnosticado com este transtorno.(50) Este transtorno costumava abranger 3% da população, mas durante o período da pandemia, houve um acréscimo exponencial(53) crónico que afetou diretamente a qualidade de vida, tendo em conta as suas repercussões.

1.3.2 Depressão

Este é um termo utilizado na psiquiatria para designar um transtorno de humor, uma síndrome em que a principal queixa apresentada pelos pacientes é o humor depressivo e às vezes irritável, durante a maior parte do dia. Esta leva a falta de ânimo, irritabilidade, raciocínio lento, angústia, indigestão, isolamento social, entre muitos outros sintomas.(43)

No entanto, a depressão é considerada muito mais profunda do que a tristeza. A palavra "depressão" vem do latim *depressio*, de *deprimere*, que significa "apertar firmemente", "para baixo". No século XX, em 1995, a depressão passou a ser considerada uma doença ou transtorno afetivo ou de humor.

A depressão e a ansiedade são os transtornos psíquicos mais frequentes encontrados na sociedade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a depressão é uma das principais causas de incapacidade no mundo.(48)

Causas:

É impossível determinar a causa da depressão, tendo em conta que esta é uma doença condicionada por fatores diferentes, que podem ir de problemas genéticos, biológicos, hormonais, pela influência da família ou do meio ambiente e componentes socioculturais. Quanto mais cedo os sintomas de depressão aparecem, em conjunto com exposição prolongada a *stress*, desafios e adversidades, mais cedo se tornam um terreno fértil para situações de risco. O *stress* está associado com a segregação alterada de hormonas como o caso do cortisol, adrenalina e norepinefrina. O *stress* crónico

também pode levar aos chamados distúrbios de sono por afetar o ciclo de “dormir/acordar” que é considerado normal e saudável.(54)

Se pensarmos que a maioria das pessoas tem tendência em encontrar soluções pouco saudáveis para os seus problemas do quotidiano, como álcool, cigarros ou drogas, sabemos que estes comportamentos poderão levar a depressão em algum momento da vida. (55)

Problemas Genéticos: Os riscos de depressão podem começar no útero, caso as mães estejam sujeitas a altos níveis de *stress*, emoções negativas ou mesmo estarem elas próprias deprimidas. Estes fetos vão ser afetados neurologicamente, havendo diminuição da atividade EEG (eletroencefalógrafo) no hemisfério esquerdo. Quanto maior for o período e a severidade das emoções negativas da mãe, menor é a atividade EEG da criança. BDNF (brain-derived neurotrophic factor), no córtex pré-frontal, é responsável pela memória emocional e o período fetal pode ser afetado de tal forma, que pode causar medos inexplicáveis na idade adulta. Existe inclusive informação de pesquisa científica (55) que comprova que a ansiedade e depressão, experienciada pela mãe durante a gestação pode levar a ansiedade e distúrbios depressivos na criança, em algum momento da sua vida. (55)

Problemas Biológicos: Causas biológicas estão associadas à redução de produção de neurotransmissores, sendo assinalado que a deficiência de serotonina, dopamina, ácido aminobutírico (GABA), estão associados a distúrbios e pensamentos suicidas.(55)

Problemas Hormonais: O microbioma intestinal sabe-se ser um fator preponderante na depressão, agindo através do Sistema Nervoso Entérico. Este tem ligação com muitos dos distúrbios hormonais que podem começar com uma disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Durante períodos de grande *stress* há perda de energia, apetite, diminuição de ritmos biológicos e há uma necessidade de uso de estimulantes, Todos os fatores contribuem para o distúrbio hormonal.(55)

Fatores socioculturais: Fatores sociais podem incluir experiências traumáticas, todos os tipos de *stress*, vícios, tarefas diárias que nos oprimem, distúrbios de sono, etc.

Problemas de Família: A família afeta de diversas formas: o relacionamento entre os pais, os pais com os filhos, os pais com os outros familiares, os outros familiares com os filhos. Existem também as situações extremas, como divórcios, alcoolismo na família,

distúrbios de personalidade de algum membro da família nuclear, violência doméstica, sexual ou emocional, etc. (55)

Como se manifesta:

As funções psíquicas e a motricidade do indivíduo com depressão ficam mais lentas, além de haver diminuição da capacidade de atenção e concentração. Também estão presentes pensamentos negativos constantes, sentimento de culpa, sensação de inutilidade, diminuição do prazer e do ânimo para atividades quotidianas e de lazer, além de perda da capacidade de planear o futuro. Associado a estes sintomas há uma sobreposição de emoções que fazem com a realidade seja relativizada ao ponto de a própria “vida” deixar de fazer sentido. Numa depressão profunda e contínua, pensamentos suicidas são parte da solução encontrada pelo indivíduo como forma de terminar com a angústia constante, e a falta de soluções e compreensão por quem o rodeia.

1.3.3 Diferença entre Ansiedade e Depressão

A ansiedade é uma característica da pessoa cuja mente vive no futuro e a depressão é a característica da pessoa cuja mente vive no passado...ou a pessoa vive com medo ou vive com arrependimento e saudade.

A ansiedade faz parte do quadro clínico de Depressão e está associada de forma variável às alterações de humor e aos estados depressivos. Podemos dizer que quem tem depressão também tem ansiedade, mas o inverso nem sempre se verifica. Apenas em casos extremos é que a ansiedade pode evoluir para depressão.(44)

A depressão e a ansiedade têm formas diferentes de se manifestarem, todavia podem ter fundamentos comuns que são os síndromes heterogénicos (falsa identificação delirante ou esquizofrénica), que podem estar relacionados com as características de rotina, ou então fenómenos separados, os quais podem alterar-se ao longo do tempo. As pessoas que são diagnosticadas com algum destes transtornos, podem vir a demonstrar ter sintomas para mais do que um distúrbio mental(49). A presença das duas em simultâneo é algo marcante, que extrapola a gravidade dos sintomas.(56)

A evolução da Ansiedade e Depressão na sociedade, nos últimos cinco anos e qual o impacto durante a pandemia

O contexto de saúde mental na Europa já era preocupante muito antes da pandemia, com mais de 84 milhões de pessoas com problemas de saúde mental e 165.000 mortes devido a doença mental ou suicídio e acredita-se que após o surgimento da pandemia Covid-19 estes números tenham visto um acréscimo significativo. O suicídio é a 6ª causa de morte da população em geral e o 4º na população jovem.(57)

Sabe-se que as características demográficas e clínicas, fazem variar a percentagem de indivíduos afetados. Os sobreviventes de Covid-19 tiveram um aumento maior dos sintomas, sendo que o género feminino (58) foi o mais fustigado.(59)(60) Segundo um artigo do Jornal Público de 26.10.2021, durante a pandemia, 22% das mulheres em trabalhos de limpeza, sofreram ataques de pânico. (60)

O impacto causado pelo medo gerado à volta do vírus nas nossas vidas diárias, é significativo. Muito mudou e as restrições e proibições são extremamente limitadoras incitando à insegurança permanente no mundo que nos rodeia e até nas pessoas à nossa volta, estranhos ou familiares. (61) A imprevisibilidade e a sensação de falta de controlo, devem levar-nos a focar no que podemos controlar e decidir um plano que possamos seguir, o qual deve visar a nossa segurança, mas também o nosso bem-estar.

A UNICEF alertou a 5 de outubro de 2021 que a ansiedade, medo e raiva, são sentimentos reportados por crianças e jovens. Estes grupos sentirão estas sequelas a longo prazo sendo que a sua maioria já sentia estas emoções antes do início da pandemia.(57)

Quanto à ansiedade, medo e raiva, um estudo elaborado pelo Instituto Gallup, a pedido da UNICEF, feito em 21 Países, detetou que um em cada cinco jovens, entre os 15 e os 24 anos de idade sofre de depressão ou tem pouco interesse em ter uma vida ativa. O confinamento e o encerramento das escolas afetaram 1,6 biliões de menores de idade, levando à interrupção de rotinas do sistema escolar, a preocupações com a saúde, ao medo em relação à família, à escassez de dinheiro...em suma ao medo generalizado, criando inquietações em relação ao futuro. Na China, um terço dos inquiridos revelou medo ou ansiedade.(57)



Em Portugal, através de um Observatório escolar, ficou claro que alunos do pré-escolar ao 12º ano agravaram os seus problemas mentais. Os alunos vão vendo a sua saúde mental agravar-se, conforme vão crescendo, e quando chegam ao 12º é quando esses problemas são mais evidentes. No entanto, foi identificado que durante o período da pandemia COVID-19 um em cada três dos alunos considerou que a vida na escola piorou e um em cada cinco considerou que a vida com os amigos ficou pior. Os resultados deste observatório não demonstram uma catástrofe, apenas um período de vulnerabilidade. Houve também diferenças geográficas, onde, dependendo das regiões os sintomas podem ter sido mais acentuados ou menos intensos.(55)

Sabe-se que a ansiedade decorrente da pandemia não teve o mesmo impacto em todos os grupos de pessoas, tendo havido uma certa desproporcionalidade. Por este motivo foi criada a Escala de Ansiedade Pandémica-PAS (Pandemic Anxiety Scale).(62).

As raparigas sentiram-se muito mais ansiosas em relação aos rapazes, sugerindo que a pandemia afetou mais o género feminino que o masculino. Algo bem estabelecido, foi que os problemas mentais foram mais agudos em adolescentes, jovens e em pessoas com baixo rendimento.(62)

Os estudantes universitários(63)(7) são igualmente um grupo particularmente vulnerável(64)(65)(66) para problemas mentais, tendo em conta que estão na transição para a idade adulta, enfrentado problemas económicos e logísticos. Através de um estudo realizado com estudantes do curso de medicina em universidades francesas, foi identificado que os que residiam com a família enquanto estavam a estudar, durante o período da pandemia, tinham menos percentagem de ansiedade severa em comparação com os que estavam deslocados e iam tomando conhecimento de familiares infetados.(7,67) Deste grupo, 60% aumentaram os seus níveis de ansiedade(68) desde o início do período de confinamento, sendo que, os que não puderam retornar a casa foram os que apresentaram a taxa mais alta (71%). A situação de aluno universitário já é por si só stressante pelos desafios associados, mas se somarmos a tudo isto, o impacto da pandemia com as suas políticas de saúde pública e gestão de risco associado, nota-se uma maior degradação da saúde mental.(69) A maioria das regras implementadas foram de restrição e limitação, envolvendo distanciamento social, confinamento, restrições de deslocação e restrições de acesso a bens fundamentais, como saúde pública, entretenimento, compras gerais, entre outras. Embora tenham parecido soluções necessárias à época, aos olhos dos mais vulneráveis

foram uma sentença de *stress* traumático.(48)(69,70) Foi notório que os alunos que voltaram para as suas famílias e que viviam num contexto rural, com acesso ao exterior e aos trabalhos de jardinagem, hortas ou espaços verdes, em comparação aos que ficaram deslocados e isolados, tiveram níveis de *stress* bastante inferiores. Estes fatores foram considerados fatores de risco para distúrbios mentais e agravamento de sintomas pré-existentes. O simples facto de passar do ensino secundário para o ensino superior, que só por si já apresenta um desafio a considerar, sem contar, a possível mudança geográfica, passar a viver sozinho numa residência de estudantes(3) ou num quarto alugado numa casa estranha e ainda ter um orçamento limitado às realidades da sua família. Numa emergência, apenas os que têm maiores poses financeiras conseguem responder mais adequadamente e com menos níveis de *stress* ou ansiedade.(7) O período da pandemia foi longo o suficiente para causar distúrbios mais permanentes e profundos, do que seria expectável.(48)(63) Se tivermos em conta o País, associado à vivência destes estudantes, entendemos que por toda a Europa o impacto não foi igual(70). No começo da pandemia a preocupação residia no facto de conseguir, ou não, terminar a sua formação académica e se conseguiriam atingir os alvos pretendidos. Dentro do grupo dos alunos universitários, foram os estudantes de medicina que apresentaram maiores valores de ansiedade, devido aos seus conhecimentos de saúde.(63) Na Alemanha, os estudantes universitários demonstraram os valores mais altos em termos de depressão, comparativamente com o período pré-pandemia, mas no caso da ansiedade, não houve grande variação. O género feminino(71) e os estudantes de medicina voltam a apresentar os valores mais altos, concordando com outros estudos ao nível europeu. Neste país específico, a solidão foi o fator determinante para o aumento dos problemas mentais.(65)

Embora em alguns casos, a depressão adveio das vulnerabilidades associadas às alterações morfofuncionais relacionadas à idade, ainda assim, dentro destas mudanças, destacam-se a deficiência da síntese e o declínio no metabolismo da vitamina D, a qual pode ser obtida através da dieta, suplementação(31) e exposição solar. Dos 56% que tiveram níveis elevados de depressão, cerca de 49,2% relataram melhorias após a ingestão de SA de Vitamina D(72), associada a outras vitaminas. Mesmo o grupo com depressão grave/extrema, também apresentou melhoras após a toma de vitamina D(72).

O ISPUP (Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto) por sua vez, realizou um estudo envolvendo 929 pessoas e concluiu que a maioria dos participantes agravou

os seus sintomas de ansiedade e depressão durante o período da pandemia. Publicado no *Journal of Affective Disorders Reports*(73), este estudo surgiu da necessidade de avaliar o impacto da pandemia na saúde mental dos Portugueses. Metade dos participantes tinham idades ente 18 e 39 anos e viviam no norte do País. Dos 929, 26,9% têm sintomas de ansiedade; 7% de depressão; 20,4% têm sintomas de ambos. A maioria dos participantes, relacionou o agravamento dos sintomas de ansiedade e depressão com a pandemia, sendo que 7,9% ficaram desempregados e 6,81% em situação de insegurança alimentar (este é um grupo com risco acrescido de ansiedade). (73)

Num estudo recente, e ainda em curso, intitulado “*O Processo de luto e a pandemia por COVID-19: estudo transnacional sobre o impacto ao nível do bem-estar*”, a Dr.^a Daniela Nogueira, doutorada em Psicologia Clínica e da Saúde, relata que nos últimos dados apurados 76,5% dos inquiridos apresentam sintomatologia ansiosa, sendo que destes, 59,1% é uma sintomatologia ligeira e que 16,5% é severa. (74) Foi notado igualmente que o número de pessoas que procuram ajuda com problemas mentais, triplicou, e estes são apenas os resultados preliminares. O aumento da sintomatologia ansiosa e depressiva explica-se pelo “desconhecido” associado à situação e pelo “desconcerto da imprevisibilidade”, criando nos indivíduos uma sensação de que estão “perdidas” ou “solitárias”. (75) Desde modo, os profissionais nesta área da saúde têm visto a sua carga de trabalho triplicar. Quem estava “mais ou menos” ficou “mal”, quem estava “mal” ficou “pior”. (74)

1.3.4 Soluções propostas nos últimos cinco anos versus as soluções encontradas durante a pandemia

Soluções propostas anteriormente

Uma das propostas já anteriormente apresentadas, motivavam uma abordagem preventiva, em indivíduos com propensão ou pré-disposição, que pode retardar ou impedir desenvolvimentos esperados.(76) A abordagem futura deve ser de promoção da saúde mental em oposição ao tratamento de distúrbios mentais, através da reflexão das causas, do estilo de vida que propicia estes sintomas e qual o histórico de saúde do individuo que evidencia maior tendência para quadros ansiosos ou depressivos. (8) (50)

Foi também desenvolvido o tratamento cognitivo e comportamental como ferramenta de ajuda a profissionais de saúde, como forma a ajudar no tratamento do transtorno de ansiedade, com eficácia, além de outros tipos de psicoterapias. (52)

Soluções encontradas atualmente

No caso dos alunos de enfermagem, tendo sido este um dos grupos mais afetados, uma das soluções encontradas foi manter o contacto entre docentes e alunos durante o período de confinamento, através do contacto online. (67) Mesmo quando pensamos nos alunos, em geral, o sentimento de falta de controle das circunstâncias vividas, é *stressante*. A educação à distância e as plataformas utilizadas para colmatar este problema não eram do conhecimento geral, e associar esta destreza à necessidade inerente ao universo estudantil criou uma ansiedade severa e desconhecida por muitos, ao ponto de não saberem como lidar com a situação e como melhor resolvê-la. Para agravar, nem sabiam a quem pedir ajuda.(67) É importante lembrar que a pressão académica é por si só elevada. No caso alemão, os alunos foram indicados para apoio psicológico.(65)

Um dos estudos que teve como propósito analisar o impacto da pandemia no processo de luto, acabou por progredir para o projeto AURORA@COVID19-EU, o qual passou a financiar uma resposta, criando um modelo de saúde pública nos Países do Sul da Europa por serem os menos preparados para lidar com estes desafios específicos, que a morte coloca à sociedade. (74)

Uma das soluções mais referidas, encontradas pela população em geral, foi o aumento do apetite emocional. Num estudo da DGS em parceria com a ISAFM (Instituto de Saúde Ambiental da Faculdade de Medicina), foi apontado que durante o primeiro ano da pandemia 37% da população alterou os seus hábitos alimentares, sendo que 58,2% mudou para melhor e 41,8 para pior.

O *React Covid 2.0* é o nome do estudo que visou conhecer a atividade física e comportamentos alimentares ao longo do primeiro ano de Covid-19. Este estudo apresenta numa primeira análise dados de 9 de abril a 4 de maio de 2020 e numa segunda análise de maio e junho de 2021, a qual sugere que as alterações observadas se mantiveram. (77) Observou-se que 32,2% recorreram a refeições *take-away*; 26,3% consumiram mais *snacks* doces; 22,3% ingeriram mais água; 18,6% consumiram mais

produtos hortícolas; 15,21% consumiram mais fruta. A variação menos positiva foi o aumento de 24,9% em apetite emocional.

Se ligarmos esta situação aos tempos correntes e à pandemia que nos assola há mais de dois anos, faz com que a procura por soluções associadas à ansiedade, depressão e distúrbios de sono, passem cada vez mais por auto soluções(78)(79), não só pela dificuldade inicial em conseguir atendimento médico apropriado (eram considerados de somenos importância estes sintomas em comparação com a realidade mundial da doença COVID-19) mas também pelo facto da sociedade ter mudado e ter havido degradação das condições básicas, como a perda do emprego, a perda da estabilidade financeira, a incerteza mundial, a desregularização dos serviços essenciais, da incerteza da sobrevivência, do isolamento e da mudança estrutural do modo como vivemos e nos relacionamos, associado a tantas restrições, proibições e alterações constantes, além da perda de entes queridos.

1.3.5 Microbioma

1.3.5.1 Ligação do cérebro ao corpo: consequências do microbioma

As interações cérebro-corpo influenciam o bem-estar físico e mental. Sendo a interocepção a deteção de sensações corporais internas(80), temos deste modo uma noção que desequilíbrios mentais, afetam a saúde do corpo, da mente e do modo como ela responde através de problemas do foro psicológico. A função primordial do cérebro é manter-se vivo em conjunto com o restante do corpo. O cérebro coordena os processos internos vitais, incluindo a pressão sanguínea, a digestão e a respiração, reagindo às mudanças externas e internas de um modo ajustável às circunstâncias. A homeostase (manutenção da estabilidade fisiológica) advém da interocepção (deteção de sensações corporais internas), através de reflexos encobertos (fome, sede...) e sensações corporais explícitas (falta de ar, dor gástrica, etc.). A interocepção é diferente dos sensores exteroceptivos (audição, visão...) que processam a informação através do mundo exterior de sensores mais próximos (toque, sabor...) e usam o corpo para descrever o contexto exterior e a sua relação com ele. Este “detetor” comunica através de um grupo definido de vias (humoral e neural) com diferentes sinalizações, as quais o cérebro integra, representa e privilegia.(80) Tendo a compreensão abrangente de

como este sistema funciona e interage, ajuda-nos a entender a resposta cognitiva, o processo comportamental e o desenvolvimento de distúrbios. O processamento interoceptivo tem um papel preponderante na saúde e na doença, e a investigação delinea sistematicamente as vias pelas quais o eixo cérebro-corpo pode alterar o bem-estar de um indivíduo.(81) Através dos substratos neurais (estados emotivos), é formado o controle geral dos estados do corpo (autónomo e hormonal), que conduzem a comportamentos adaptativos (por exemplo: baixar o nível de açúcar no sangue).(80)(81)

A depressão tem um ciclo que pode ser iniciado no cérebro e depois ligado ao intestino ou pode ter base inversa, sendo um efeito secundário de uma doença autoimune, de cancro, ou de qualquer outra doença de caráter crónico ou deformativo, que afeta a autoestima. Existe um estudo recente(21) que nos indica que um tipo específico de microbioma pode levar a um nível de depressão elevado. Também evidencia o eixo, intestino-cérebro, como uma importante ligação o que nos deverá levar a estudar e compreender a complexidade deste sistema e deste modo adaptar o nosso estilo de vida, a uma vida mais saudável.(21) Durante muito tempo olhámos para o sistema digestivo apenas com a função de digerir a comida e manter-nos nutridos mas ao descobrir que este sistema se liga aos principais órgãos do nosso corpo(82), deve levar-nos a entender que os eixos de ligação entre o intestino e o Sistema Imunitário, Sistema Nervoso, Sistema Endócrino, Fígado e Coração, torna esta realidade conducente de uma saúde mais vasta e mais interdependente do que era a premissa inicial. Dai poderíamos concluir que a depressão pode ter origem num desequilíbrio ao nível do cérebro ou de algum destes eixos que estão interligados pelo intestino.(21)

Sentir “borboletas na barriga” é mais do que estar nervoso, assim como, “perder o apetite” é mais do que estar transtornado. Num estudo de pesquisadores finlandeses, houve uma descoberta que ligou micróbios específicos, existentes ao nível do intestino, responsáveis pela depressão, notando que há uma ligação direta entre o aumento desses micróbios e as mudanças de humor do seu hospedeiro.(83) Existe diversas formas em que o microbioma do intestino pode influenciar o cérebro. Os cientistas usam por norma a ligação do problema da depressão com certos neurotransmissores (como a serotonina), hormonas de *stress* ou distúrbios de sono. No entanto o Dr. Guillaume Méric, PhD, um microbiologista do Instituto *Baker Heart & Diabetes*, em Melbourne, Austrália, que é um dos autores(84) do estudo referido anteriormente, afirmou que o intestino tem o seu próprio “sistema”, chamado o Sistema Entérico Nervoso (ENS) e consegue, se necessário, existir independentemente do Sistema Nervoso Central

(SNC), no qual está incluído o cérebro. Esta, é a razão pela qual este sistema é por vezes chamado “o segundo cérebro”. Durante muito tempo, os cientistas só viam os intestinos como órgão necessário para a digestão, mas atualmente sabe-se que o microbioma do intestino pode influenciar o cérebro de três formas:(84)

- 1- Através da circulação sanguínea- As bactérias existentes no intestino libertam certos metabolitos que entram na circulação sanguínea e interagem com o nosso Sistema Imunitário.
- 2- O Sistema Entérico Nervoso- Certos metabolitos afetam as células do cérebro (neurónios) que controlam a função do intestino
- 3- O Nervo Vago- Parte do microbioma do intestino comunica através do Sistema Nervoso Periférico com o Sistema Nervoso Central.

De acordo com o Dr. Méric, a maioria dos nossos neurotransmissores são feitos no intestino. O Sistema Entérico Nervoso produz 90% da serotonina e 50% da Dopamina, sendo que estes neurotransmissores estão envolvidos na complexa modulação do nosso humor, dos aspetos cognitivos, do sistema de recompensa e dos processos psicológicos. Em termos gerais, pode afirmar-se que, tendo uma microbiota saudável é sinónimo de melhores equilíbrios psicológicos. Tem sido afirmado ao longo de muitos anos que a depressão pode advir de fatores genéticos, do ambiente circundante e fatores biológicos.(17) Embora esta afirmação não esteja errada, carece, no entanto, de atualização, considerando que é sabido atualmente que a microbiota é uma nova área de estudo que pode levar a depressão. (25) Por exemplo, a pesquisa tem mostrado que a microbiota de pessoas com depressão e outras doenças mentais, é diferente de pessoas que não têm estas doenças. A infeção provocada pela bactéria *Morgarella*(84) pode influenciar à depressão. O Dr. Méric também ressalva que o eixo intestino-cérebro-intestino não é um ciclo fechado em si mesmo. Tudo o resto influencia tanto o microbioma como a saúde mental. É muito difícil desenlear a causa-efeito nestas correlações, sabendo que a presença ou ausência de determinadas bactérias no microbioma depende de muitos fatores, assim como a dieta ou a saúde em geral. No entanto, só agora se começa a perceber a importância da microbiota dos intestinos no resto do corpo, incluindo o cérebro. Pesquisas futuras devem analisar relações entre diferentes bactérias bem como outras condições psicológicas e fisiopatológicas.(2) Iguamente, tem de haver um melhor entendimento sobre quais os metabolitos produzidos no intestino e como chegam ao cérebro. É bom ter consciência que ainda há um longo caminho a percorrer nesta área de estudo porque as variáveis associadas

são muitas e mudam de acordo com o indivíduo e com a população. Seja saber a razão pela qual os alimentos influenciam o nosso humor(41,85), seja ficarmos irritados quando estamos com fome, todos nós já passámos pela experiência de saber como este eixo intestino-cérebro funciona. O consumo de probióticos (bactérias específicas) pode ajudar o humor e podem ser adquiridos através de alimentos fermentados, como suplementos alimentares ou também através de pré-bióticos (as bactérias boas)(21).

Está cientificamente comprovado, que a nossa flora intestinal afeta a nossa saúde mental. Há aproximadamente 300 triliões de microrganismos de mil espécies diversas que habitam o intestino humano. Cada flora intestinal é singular e tem uma função específica sendo afetada pelas escolhas alimentares, os genes, a exposição a medicamentos e a eventos stressantes.(86) O microbioma do intestino tem influência direta na digestão, absorção dos nutrientes e na manutenção da integridade intestinal. Há uma relação bidirecional entre o microbioma e o cérebro, seja neuro imune, neuro endócrina ou sensorial-neuronal.(81) A inflamação ao nível do microbioma do intestino(25) pode ativar citocinas que enviam sinal ao nervo vago, o qual faz a ligação do processo ao eixo adenal-pituitário-hipotalâmico que conseqüentemente causa efeitos comportamentais ou seja, a inflamação intestinal leva a neuro-inflamação que, por sua vez, despoleta a via neuronal. Todos estes processos induzem à depressão.(86) Sabe-se também que o uso de suplementos probióticos tem demonstrado efeitos promissores na resolução de problemas cerebrais associados. No entanto, ainda é requerida mais investigação no modo de ação e efeitos secundários, concernentes aos probióticos.(26) Em condições de estabilidade ou *stress*, o intestino envia sinais ao Sistema Nervoso Central através de diversas vias, tais como neurogénese e neuro-transmissão, fazendo com que muitos mais pacientes diagnosticados com depressão, apresentem um microbioma em disbose. (86)

A ligação entre intestino-cérebro pode contribuir para a ansiedade e problemas de digestão(20) e pode ligar a ansiedade a problemas do estômago e vive versa.(21) Há situações que nos deixam com dores de estômago e enjoados, ou até sentir uma “impressão” na barriga, isto porque o nosso sistema digestivo é sensível às emoções de raiva, ansiedade, tristeza ou euforia e todos estes sentimentos podem levar a reações intestinais.(22)(23) Um intestino problemático pode enviar sinais ao cérebro e um cérebro afetado pode enviar sinais ao intestino, isto porque estes dois sistemas estão diretamente interligados. Por isso, é muito comum sentir-se maldisposto antes de uma apresentação, ou sentir dores na barriga numa altura de mais *stress*. Tudo isto acontece

porque fatores psicológicos afetam o movimento e as contrações intestinais.(22) Por outro lado, pessoas com problemas que causam desequilíbrio do trato gastrointestinal podem sentir dor de um modo mais agudo, que outras, porque o seu cérebro recebe sinais de dor diretamente do seu Sistema Gastrointestinal.(87) Estudos recentes relatam que indivíduos com ansiedade generalizada ou distúrbios alimentares (anorexia, bulimia, compulsão alimentar...) têm uma microbiota intestinal específica e que este desequilíbrio pode ser restaurado.(23) Daqui se pode concluir que, pacientes com doenças crónicas do Sistema Gastrointestinal podem beneficiar de terapia para aprender a lidar com o *stress*, a ansiedade ou depressão. Existe evidência científica que comprova, que o tratamento psicológico pode ser ajudado de uma forma mais eficaz através da redução de sintomas do Sistema Gastrointestinal, do que, através do tratamento convencional com medicamentos.(20)

A MDD (*Major Depressive Disorder*)(88) é uma doença grave e recorrente que afeta cerca de 264 milhões de pessoas à volta do mundo, sendo que destas, cerca de 800 mil por ano cometem suicídio. Esta patologia está relacionada com a HPA (*Hypothalamic-pituitary-adrenal*) que é o eixo hipotálamico-pituitário-adrenal, o qual causa uma resposta inflamatória. A microbiota destes indivíduos é afetada por uma combinação de fatores, do hospedeiro e do meio ambiente, sabendo que a presença de *Morgarella* é nefasta para estes pacientes.(84) Um dos novos tratamentos utilizando cetamina(89), que é considerado um antidepressivo, tem tido bons resultados no grupo de pacientes resistentes ao tratamento convencional. O recetor N-methyl-D-aspartate (NMDAR) antagonista, é comumente chamado de cetamina. O mecanismo deste antidepressivo ainda não é completamente conhecido, no entanto há estudos que indicam que envolve a inibição do pré-sináptico e do pós-sináptico NMDARs nos inter neurónios GABA. Foi considerado que a cetamina tem um efeito rápido tanto ao nível antidepressivo como anti suicida, sendo um complemento no tratamento uni e bipolar de “tratamento de depressão resistente” (TRD) e existe evidência que comprova que a microbiota do intestino desempenha um papel importante nos efeitos antidepressivos da cetamina(90).

1.3.5.2 Microbioma na depressão

A variação da qualidade e quantidade das espécies bacteriais interfere com o equilíbrio entre inflamação e tolerância.(91) O passado genético, os fatores ambientais (como

stress e tabaco) e a dieta praticada, podem levar a grandes mudanças na bactéria residente, a qual pode expor o epitélio a uma variedade de metabolitos, muitos dos quais com funções e consequências desconhecidas. Por conseguinte, alterações na permeabilidade do intestino, pode permitir que patogénicos entrem e desenvolvam uma infeção ou inflamação permanente. Há também evidência que diferentes tipos de medicamentos (como antibióticos ou imunossuppressores) podem influenciar ou serem influenciados, pela diversidade e composição da microbiota que vão encontrar.(92)

Há uma forte ligação entre o *stress* crónico, as mudanças da microbiota no intestino, a ativação do sistema inflamatório e a depressão. Foi demonstrado que níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as interleucinas (IL), tais como a IL-1, IL-6, IFN- γ e TNF-alfa estão elevadas quando os pacientes sofrem de depressão. Há também uma outra série de citocinas como as IL-5, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 que estão presentes(93). O complexo proteico *Inflamassoma* que produz e desenvolve a resposta imunitária do *stress* induzido através da ativação da caspase-1 e o aumento da segregação da IL-1beta e da IL-18, desempenha um papel importante no desenvolvimento da depressão(23). Através de estudos em ratinhos, foi descoberto que bloquear o recetor IL-6 na periferia pode ter um efeito antidepressivo conseguido através do reequilíbrio da microbiota intestinal. Em humanos, o estudo demonstrou que a composição da microbiota em pacientes com MDD foi significativamente alterada em comparação com o grupo de controlo.(83) Autores de outro estudo sugerem que a microbiota pode desempenhar um papel no desenvolvimento da depressão, mais provavelmente, através da via imunomodulatória e pode providenciar um alvo no tratamento e prevenção deste tipo de distúrbio.(94) Outro fator ambiental, que pode modular o GBA (Gut-Brain-Axis) na depressão, é a dieta.(95) (96)

1.3.5.3 Estudos sobre probióticos na depressão

Os probióticos são organismos que contribuem para a componente saudável da flora intestinal e produzem mudanças específicas na composição e atividade bacteriana.(82) Em estudos efetuados em animais, aquando da administração de probióticos, houve redução da ansiedade e sintomas de depressão, e correlaciona-se com a normalização dos indicadores de depressão, tais como, a noradrenalina e as citocinas.(97)(98)(99) Um estudo recente de meta-análise, incluindo 29 ensaios em humanos usando

probióticos, mostrou que houve um pequeno, mas significativo, efeito na ansiedade e depressão, embora os ensaios com amostras clínicas sejam insuficientes.(100)

O impacto da alteração da microbiota no GBA (Gut-Brain-Axis) sendo este o eixo entre a microbiota e o cérebro, no concernente à depressão é um assunto de interesse científico. (101)

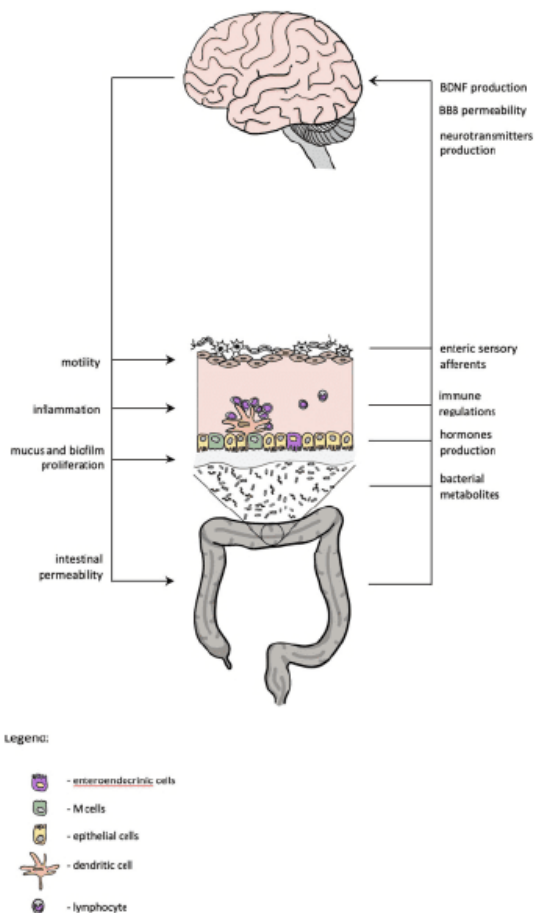


Figura 1 | “Gut-brain axis and depression”. Este esquema resume as interações mútuas entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Gastrointestinal. Mudanças funcionais entre eles pode levar a depressão. (89)

Sabe-se que pacientes diagnosticados com depressão apresentam uma microbiota diferente do grupo de controlo saudável(88). O Distúrbio Maior de Depressão (MDD) está associado com o aumento da translocação de produtos bacteriais provenientes do intestino.(95) De acordo com “A hipótese do Intestino Poroso”, este aumenta a permeabilidade intestinal em pacientes com depressão e pode contribuir para uma resposta inflamatória através da translocação bacterial.(88) Tal é o caso da doença crónica do fígado, artrite reumatoide(92), doenças autoimunes, como a doença de

Crohn. Estes pacientes, têm uma elevada propensão a depressão e comportamentos doentios, embora a distinção entre elas seja difícil porque os sintomas se sobrepõem, tais como fadiga, aumento de ansiedade, perda de apetite e distúrbio de sono. (102)

1.3.5.4 A microbiota intestinal e os antidepressivos

Há cada vez mais evidências que indicam que os medicamentos afetam a composição da microbiota, estando entre estes, medicamentos psicotrópicos e antidepressivos.(103) Um estudo feito com ratinhos que tomaram um dos cinco tipos de antidepressivos seguintes: fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, duloxetina ou dexipramina, revelou que, há exceção da dexipramina, estes diminuía a riqueza de micróbios na amostragem da microbiota dos ratinhos, tendo sido um fator preocupante. Outros estudos já tinham corroborado que o microbioma é primordial no tratamento da depressão e um estudo recente realizado por uma equipa de cientistas de três países (Grã-Bretanha, Suíça e Itália) chegou à conclusão que a redução de serotonina estava associada ao uso de antidepressivos(104), embora haja a necessidade de continuar a investigação nesta área.(89)

Tendo em conta as reações que sentimos quando estamos nervosos e aquele “sexto sentido” que nos “diz” o que fazer ou não fazer, passamos a ter a consciência que o intestino e o seu microbioma, são o nosso segundo cérebro. O que revolucionou a compreensão ao nível da medicina, no que diz respeito a esta ligação entre o nosso humor, saúde e até o modo como pensamos, foi perceber que esta pequeno cérebro, o sistema nervoso entérico SNE (em inglês ENS), não é assim tão pequeno.(105) O SNE tem duas ou mais camadas de mais de 100 milhões de células nervosas que cobrem o trato intestinal do esófago ao reto. Este sistema não age exatamente como o cérebro. O seu papel principal é controlar a digestão, desde a deglutição, com a libertação de enzimas que quebram a comida ingerida e controlam a circulação sanguínea, até à absorção e eliminação de nutrientes. Embora o SNE não seja capaz de “pensamento”, concretamente, no entanto comunica com o cérebro e essa comunicação volta ao intestino e torna-se relevante. O SNE também pode despoletar mudanças emocionais em pessoas com síndrome do intestino irritável, IBS (*irritable bowel syndrome*), assim como, pessoas com problemas intestinais, tais como, obstipação, diarreia, flatulência, cólicas ou dores de estômago.(105) Durante décadas, investigadores e médicos pensavam que a ansiedade e depressão contribuía para o agravamento destas

condições e estudos recentes demonstram que a premissa contrária também pode acontecer. Através de investigação minuciosa, foram encontradas evidências que a irritação (inflamação) do sistema gastro intestinal também pode enviar sinais ao sistema nervoso central, CNS (*Central Nervous System*) que aciona mudanças de humor.(85) Esta é a razão pela qual, uma maioria de indivíduos com síndrome de intestino irritável ou com outras patologias a este nível, podem desenvolver depressão e/ou ansiedade. Esta foi uma descoberta importante porque cerca de 30 a 40% da população mundial sofre de algum tipo de problema intestinal, em alguma altura da sua vida. Esta nova compressão do SNE e do SNC, leva-nos a avaliar os dois universos para alcançar uma melhor resposta a problemas de um ou de ambos os sistemas. Nós sabemos que uma alimentação saudável é importante para a saúde em geral e daí a importância do estudo de alimentos, que ajudando um sistema, ajude também o outro, como o caso dos probióticos.(106) Está igualmente provado que o Sistema Digestivo pode afetar o nosso Sistema Cognitivo, que é o processo de pensamento e memória.(100)

Médicos têm especulado acerca deste eixo desde os tempos antigos. Hipócrates foi o primeiro a dizer que “a doença começa no intestino” e especulou que a bile preta despejada no baço para os intestinos leva a mau humor. Teorias como estas passaram a ser mais sofisticadas nos anos mais recentes, com os cientistas a perceberem mais acerca dos microrganismos e o sistema gastrointestinal. No fim do século XIX os médicos atribuíam a designação de “melancolia”(90), um termo comum à época, para designar a depressão, proveniente da flora intestinal. Já neste século, o genoma sequencial das bactérias no intestino, revelou um sem fim de atributos destes organismos e percebeu-se que uma das áreas afetadas era a saúde mental.

As células bacterianas são 3 vezes mais do que as células humanas no corpo(22) e o intestino é a casa de 100 triliões destas células bacterianas, um complexo e interdependente universo microbial, alojado entre a caixa torácica e a coluna. Enquanto o genoma humano é composto por cerca de 25.000 genes, as multidões de micróbios no intestino expressam 3 milhões distintos de genes. Muitos destes auxiliam as moléculas que nos ajudam na digestão, mantendo-nos afastados dos micróbios nefastos e ainda nos ajudam a “sentir” e a ter emoções. São estes os microrganismos que produzem 90% da serotonina no corpo e é esta a hormona que regula o nosso humor e promove o bem-estar. Algumas bactérias como o caso do *clostridium genus* produzem ácido propiónico que pode reduzir a produção de dopamina e serotonina no corpo. Por outro lado, *bifidobacteria* ajuda à produção de butirato, uma substância anti-

inflamatória que mantém as toxinas da flora intestinal afastadas do cérebro. Outras espécies produzem triptofano, que é um aminoácido precursor do equilíbrio da hormona da serotonina. Além de passarem do intestino para o cérebro através da corrente sanguínea, alguns destes químicos usam o nervo vago que funciona como uma “autoestrada” de acesso entre o intestino e o cérebro, além de outros sistemas no corpo. As células neurópodes podem ativar ou desativar o nervo vago, o qual interage com os neurónios no cérebro e existe pesquisa que consubstancia que as bactérias intestinais podem ajudar a ativar estas células neurópodes. Este eixo cérebro-intestino que funciona nos dois sentidos, liga o sistema gastro intestinal ao sistema nervoso central e acredita-se que aqui reside a “avenida” principal da saúde mental. Existem estudos feitos em ratinhos, aos quais foi induzido *stress*, a quem foi dado *bifidobacterium* durante 5 semanas. Os resultados demonstraram que ao fim desse tempo, os ratinhos estavam mais ativos e movimentavam-se melhor, demonstrando igualmente mais vontade para interagir e explorar novas áreas. Desde 2016 que têm surgido diversos estudos que corroboram que a mudança do microbioma intestinal pode realmente mudar o humor.(22)

1.3.5.5 Da investigação para o corpo humano

É um facto que tratar sintomas do tipo da depressão em ratinhos é uma coisa, mas transpor esse mesmo tratamento em humanos é algo diferente. Uma das soluções atuais encontradas é o transplante de fezes, em comprimido. Através de uma experiência com pessoas diagnosticadas com a doença bipolar e outro grupo com depressão, às quais foram transplantadas fezes de pessoas saudáveis, fez com que houvesse um aumento de bem-estar e melhoria de humor. Além disso as pessoas sujeitas a esta investigação foram sujeitas a análises, antes, durante e depois do tratamento, para poderem ser avaliadas quaisquer mudanças consideráveis.(82)

Um estudo de revisão, envolvendo terapia com probióticos, demonstrou efeitos benéficos no organismo, contribuindo para a melhoria da flora intestinal do cólon sendo este um fator primordial.(106) A instabilidade da microbiota, promove a diminuição das bactérias boas e o aumento dos patógenos, causando a disbiose intestinal, o que além de ocasionar problemas intestinais também provoca outros problemas de saúde, nomeadamente ao SNC.(107) As iniciativas nutricionais têm o propósito de reduzir os possíveis impactos do desequilíbrio intestinal através da terapia associada ao transtorno

depressivo(108). O equilíbrio da microbiota está intimamente relacionado à melhoria dos sintomas de *stress* físico e psicológico. A correlação entre o SNC, o sistema digestivo e a microbiota intestinal, podem estar no cerne da solução para atenuar os sintomas da ansiedade e depressão.(106) A alimentação, através de um consumo adequado de nutrientes, possibilita a modulação na estrutura neuronal, que permite a regulação de neurotransmissores e o controlo dos sintomas depressivos, em indivíduos diagnosticados com a mesma patologia. Os alimentos simbióticos também têm diversas vantagens das quais se destacam: a redução das citocinas pró-inflamatórias(93), a melhoria do Sistema Imunitário, a redução de infeções intestinais, o aumento da massa magra e redução da massa gorda, entre outros, relatados em estudos que demonstram a existência de benefícios causados pelo uso de alimentos funcionais, uma vez que são constituídos por pré e probióticos,(106) embora careçam de mais estudos clínicos.

Uma pesquisa, em pequena escala, envolvendo testes controlados de probióticos do grupo de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, melhoraram os sintomas depressivos na generalidade.(109) A inflamação afeta a ansiedade e a depressão, assim como o contrário é verdadeiro. Perceber este mecanismo ajuda a reduzir a inflamação e consequentemente ajuda ao tratamento de depressões profundas como é o caso da MDD (*major depressive disorder*). (23)

O microbiologista *Jeron Raes* acredita que o universo dos microrganismos da microbiota que igualmente afetam o cérebro, é muito maior do que aquele que inicialmente era estimado em investigações recentes. Ele e a sua equipa através do *Leuven Center for Microbiology*, na Bélgica, recolheu mais de 1000 amostras de pessoas para conseguir avaliar a microbiota e comparar com os seus sintomas de mudança de humor. Até agora descobriram que as pessoas que produzem mais butirato no seu microbioma, tal como certos tipos de *Faecalibacterium* e *Coprococcus*, têm uma melhor qualidade de vida, enquanto que os que apresentam valores mais baixos destes micróbios, têm maior tendência a estarem deprimidos.(87) Com esta descoberta surgiu a ideia de criar os “psicobióticos” (82), uma espécie de terapia probiótica suplementada, em que o universo de pessoas que precisassem deste tipo de tratamento, por terem ansiedade, depressão ou outros problemas mentais, pudessem ter o seu microbioma sequenciado e deste modo receberem um probiótico feito à sua medida que os voltassem a reequilibrar.(87) O próximo marco científico será fazer ensaios clínicos específicos nesta área. Os psicobióticos especializados para modificar a segregação de hormonas no trato Gastro

intestinal, pode representar uma estratégia terapêutica de SA ao nível da microbiota, no tratamento de ansiedade e depressão.(110)

Num outro estudo que verifica as interações entre o Fígado e o Cérebro, houve comprovadamente um aumento da sintomatologia de distúrbios de humor, na microbiota intestinal e nos filtros naturais do corpo, aquando de um aumento de inflamação sistémica (102) e num estudo em ratinhos saudáveis, aos quais se introduziu perturbações na microbiota, foram reveladas alterações químicas e comportamentais no cérebro dos animais. A disbiose intestinal contribuiu para fenótipos comportamentais.(98) Há cada vez mais o interesse de modulação da microbiota por forma a melhorar a saúde mental, inclusive no período perinatal, no qual os probióticos tiveram uma ação de diminuição da sintomatologia da ansiedade.(111)

Antes de passar a falar do efeito dos medicamentos no tratamento da ansiedade e depressão e o porquê de investir em outras soluções, como os suplementos alimentares, gostaria de salientar um estudo que demonstra que fármacos psicotrópicos influenciam a composição da microbiota intestinal *in vivo* e que a fluoxetina e o escitalopram tem uma atividade anti microbiana específica *in vitro*.(103) Torna-se interessante verificar que os fármacos que interferem com a microbiota intestinal não são permeáveis, sugerindo que os dois fatores não estão diretamente ligados. No geral, descobrir o impacto dos fármacos psicotrópicos no sistema gastro intestinal e na respetiva microbiota, ajuda a entender o mecanismo de ação dos mesmos bem como os seus efeitos secundários.(103)

Pacientes com MDD (*major depressive disorder*), ou seja, depressão profunda, apresentam resistência aos medicamentos atuais e existe evidência crescente que a utilização de suplementos vitamínicos e outros, estão associados a melhorias nas mudanças súbitas de humor, através da regulação do microbioma, do eixo intestino-cérebro e dos níveis de neurotransmissores. Os pacientes com MDD, têm redução de neurotransmissores GABA e esta é a razão da utilização de medicamentos como as benzodiazepinas, mas estas podem levar a viciação. No entanto utilizando a dieta citogénica, por causa do seu equilíbrio GABA/glutamato, pode ser uma alternativa a analisar, sendo recomendado como coadjuvante da farmacologia e psicoterapia.(96) Esta é a razão pela qual devemos apoiar o desenvolvimento de tecnologias de nova geração para sequenciar e aumentar o conhecimento da etiologia por trás de doenças complexas, por forma a manipular a microbiota e melhorar os benefícios para a saúde

futura através de tratamentos personalizados. Passar do geral para o pessoal.(112)(113)

1.3.6 Medicamentos na ansiedade e depressão

A medicação é considerada a “primeira linha” de intervenção, mas muitas pessoas não têm boa adesão ao tratamento. O diagnóstico de tais transtornos mentais é efetuado pelo médico psiquiatra que, por norma, faz a prescrição. Existe um vasto grupo de medicamentos dedicados à solução de *stress* persistente, ansiedade e depressão, dentro da medicina moderna, entre eles o uso de OXT (neuro peptídeo de oxitocina) no tratamento de distúrbios psiquiátricos e está incluído no tratamento da ansiedade.(18) O sistema OXT é aquele que deve ser tratado em sintomas de ansiedade(114) e normalmente é administrada a forma sintética de OXT. De notar, que num estudo efetuado em ratos, ao fim de 14 dias de tratamento com esta fórmula, os sintomas tenderam a aumentar em vez de reduzir.(18)

No entanto, estudos relatam que este tipo de medicação pode vir a tornar-se viciante devido à adaptação do indivíduo e à sua alteração de hábitos.(115)(116)

Os medicamentos que são mais comuns no tratamento de ansiedade, depressão e distúrbios de sono são: antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Em Portugal, embora os sedativos, os hipnóticos e os ansiolíticos tenham vindo a diminuir ligeiramente, os antidepressivos têm visto o seu consumo aumentar.(117)

1.3.6.1 Ansiolíticos, Antidepressivos, sedativos e hipnóticos utilizados em Portugal

[Diazepam](#)- É indicado para o alívio da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas.

[Amitriptilina](#)- O cloridrato de amitriptilina é indicado para a depressão

[Victan](#)- É indicado para o tratamento de crises de ansiedade e de angústia

[Espran](#)- É indicado para o tratamento e prevenção da depressão, no tratamento do transtorno do pânico.

[Amytril](#) - É indicado para o tratamento da depressão.

[Alprazolam](#)- Serve para tratar ansiedade, acompanhada de depressão ou não.

[Lexotan](#)- É indicado para ansiedade, agitação, tensão e outras queixas físicas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade.

[Bromazepam](#)- É indicado para o alívio dos sintomas associados à síndrome de ansiedade.

[Ansitec](#)- Serve para tratar ansiedade, acompanhada ou não de depressão.

[Canabidiol](#)- É um medicamento para o tratamento de epilepsia, esquizofrenia, Parkinson, autismo e ansiedade.

[Bromazepam](#)- É indicado para o alívio dos sintomas associados à síndrome de ansiedade.

[Lorax](#)- É indicado para controle dos distúrbios de ansiedade.

[Limbitrol](#)- É indicado para o tratamento da depressão associada à ansiedade e tristeza.

[Estazolam](#)- É indicado para a insónia.

[Valium](#)- Indicado para tratar ansiedade, tensão e outras queixas associadas com a síndrome da ansiedade.

[Frontal XR](#)(alprazolam)- É indicado no tratamento de transtornos de ansiedade.

[Olcadil](#)- É indicado em distúrbios emocionais, especialmente ansiedade, medo, fobias, tensão, inquietude, astenia e sintomas depressivos

[Valix](#)- É indicado para o alívio da ansiedade, tensão e outras queixas associadas à síndrome da ansiedade.

[Sonebon](#) - É indicado para tratamento da insónia, qualquer que seja a sua etiologia.

[Urbanil](#)- É indicado para tratar ansiedade, estados de agitação, excitação, irritabilidade, insónia de origem emocional e instabilidade emocional.

[Apraz](#)- É indicado para o tratamento de estados de ansiedade e transtorno de pânico.

[Nervium](#)- É indicado nos distúrbios emocionais: tensão nervosa, ansiedade, agitação, insónia, humor depressivo-ansioso.

[Stelapar](#)- É indicado para o tratamento dos estados de depressão agravados pela presença concomitante de ansiedade.

[Tranxilene](#)- É um ansiolítico utilizado em manifestações de ansiedade patológica, inclusive distúrbios funcionais e alterações de fundo psicossomático.

Embora haja a prevalência do uso crónico de antidepressivos, notou-se o encorajamento à formação de médicos e à educação dos pacientes, no sentido de encontrar terapêuticas não medicamentosas(118,119), em especial no género feminino, que é o maior consumidor de antidepressivos e ansiolíticos. Dai a necessidade de os profissionais de saúde associarem o acompanhamento farmacológico a outras alternativas terapêuticas, de forma a limitar o uso de antidepressivos e ansiolíticos, por comparação com a realidade de outros países europeus. (117) No entanto, estudos

relatam que este tipo de medicação pode vir a tornar-se viciante devido à adaptação do indivíduo e à sua alteração de hábitos.(115)(116)

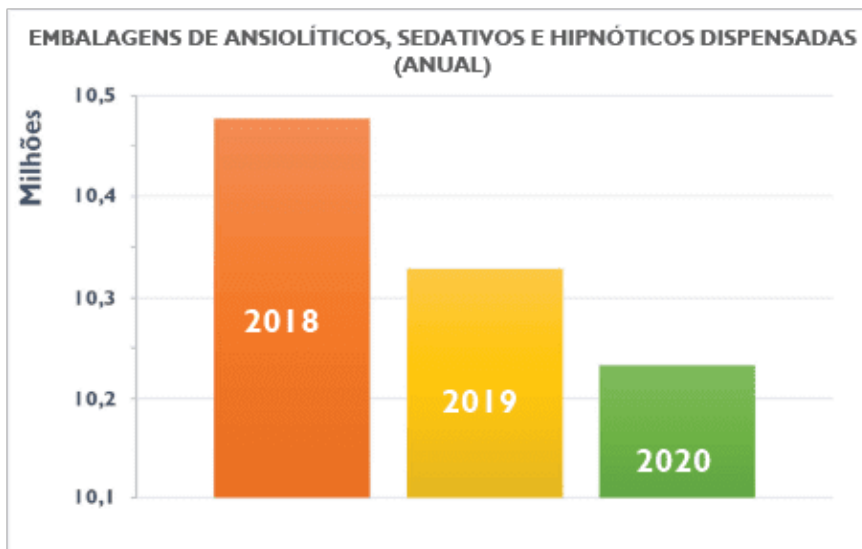


Figura 2-Quantidade anual de embalagens de Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos dispensadas em Portugal (2018-2020)(120)

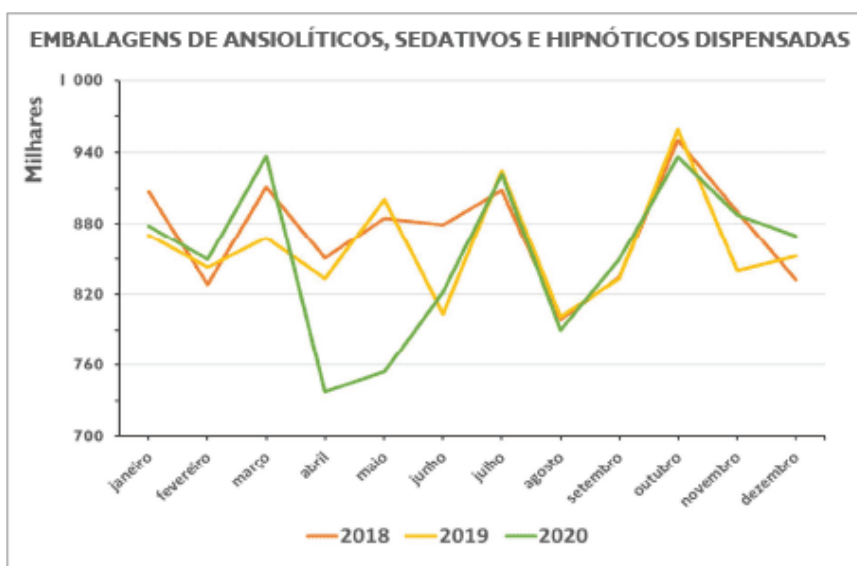


Figura 3- Número mensal de embalagens de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, dispensadas em meio ambulatorio em Portugal (2018-2020)(120)

No gráfico do número mensal das embalagens dispensadas em meio ambulatorio, é notório que nos períodos de quarentena os valores aumentavam substancialmente e nos períodos em que havia o levantamento de restrições, os números de embalagens dispensadas diminuía.(120) é igualmente perceptível que embora a variação anual seja menor neste grupo no ano de 2020, em termos de embalagens dispensadas

mensalmente e por avaliação mês a mês, nota-se que no final de 2020 era superior aos anos anteriores.

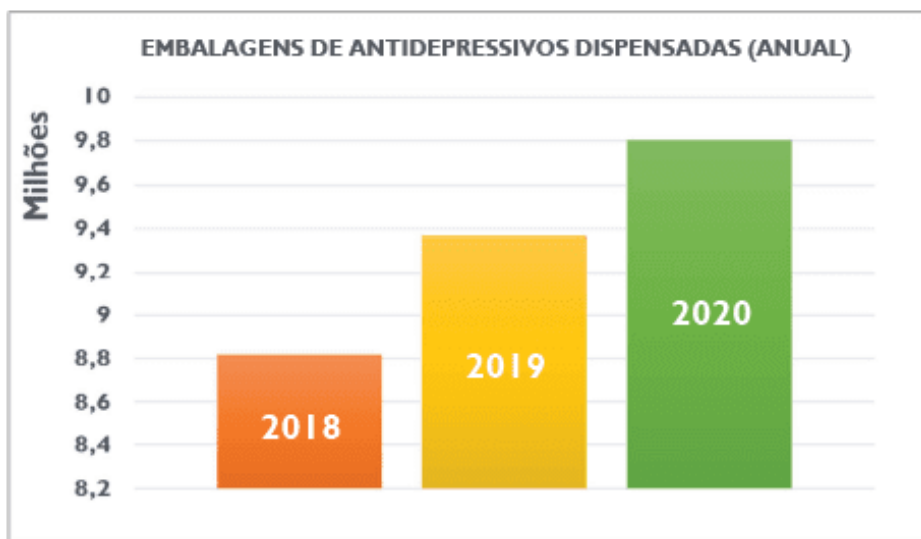


Figura4-Embalagens de antidepressivos dispensadas (anual)(120)

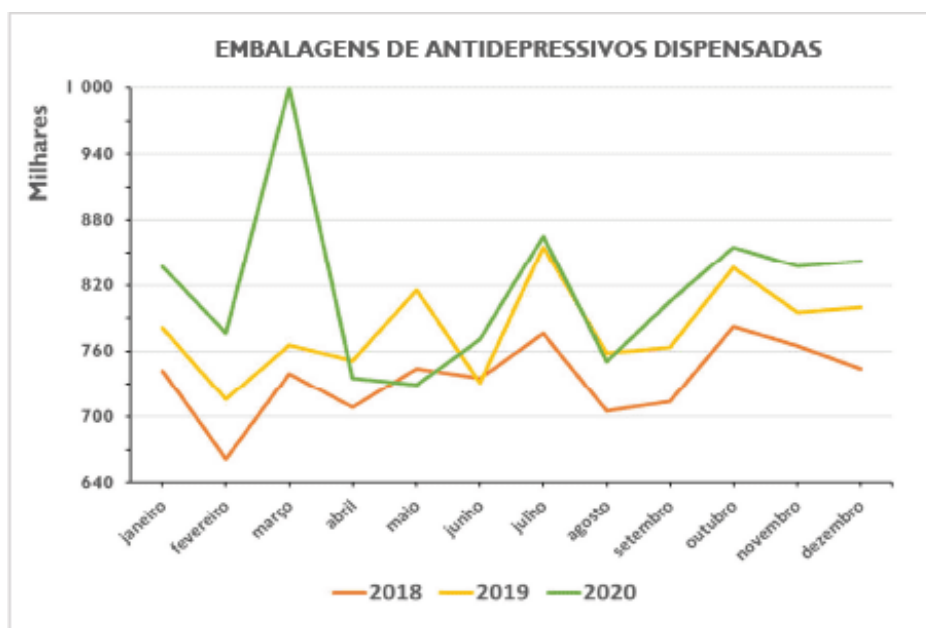


Figura 5- Número mensal de embalagens de antidepressivos dispensadas em meio ambulatorio em Portugal (2018-2020)(120)

No caso dos antidepressivos há aqui uma certa constância de embalagens dispensadas, mas é de destacar o período de maior alarme concernente à pandemia Covid-19, em que o aumento verificado no consumo destes fármacos é exponencial.(120)

1.3.6.2 Medicação para ansiedade e depressão na pandemia

A terapêutica farmacológica para a ansiedade e depressão tem vindo a aumentar nos últimos anos, mas durante o período da pandemia Covid-19 verificou-se um crescimento acentuado na utilização de antidepressivos, em especial nas gerações mais novas. (120). A automedicação tem sido prevalente.(73)

O isolamento social, as mudanças de estilo de vida e o menor acompanhamento médico, levou a uma procura desenfreada por soluções alternativas, que nem sempre demonstram ser as mais acertadas, como aconteceu na Grã-Bretanha(121) em que o aumento de prescrições de medicamentos antidepressivos durante o período de pandemia Covid-19, fez disparar o alerta pelo consumo excessivo destes medicamentos em adolescentes e jovens adultos, e que podem vir a estar em risco de vida, em termos de reações adversas.(121)

Estudos demonstram que as quarentenas obrigatórias e restritivas tiveram um impacto negativo na saúde mental e que o uso de substâncias aumentou na população em geral.(122) Diferentes tipos de químicos (os quais incluem medicamentos e drogas), álcool e tabaco, teve um acréscimo que foi da ordem dos 24% nos opioides, 9,5% nos tranquilizantes e sedativos, 3,6 na marijuana e de 1% nos estimulantes. Além disto os hábitos alimentares deterioraram-se em 95% e episódios de distúrbios de sono e ansiedade também tiveram um acréscimo de 95%.(122)

Pela falta de reflexão, apareceu um cocktail mortal nas sombras da pandemia Covid-19: Ansiedade, Confinamento e Alprozan (Xanax), um ansiolítico, cujo efeito é relativamente rápido e que é comumente utilizado como antidepressivo e relaxante, para reduzir a neurose da ansiedade. No entanto é um fármaco que cria habituação.(123)

Noutros países europeus foi encorajada a restrição à dispensa destes fármacos devido à habituação e conseqüente dependência e tornou-se necessário consciencializar a população, investindo na educação a nível mental, no diagnóstico precoce e na individualização em função do género, grupo de atividade laboral e grupo etário.(118) Foi verificado, em especial durante a pandemia Covid-19, que pessoas com obesidade pioraram a sua saúde mental e comeram pior.(122) O uso de substâncias foi aumentado, para lidarem com o *stress* e a ansiedade causadas pela pandemia.(54,122) Isto deve-se às vias de recompensa de dopamina no cérebro, que levam a que os

indivíduos tenham hábitos alimentares e vícios instalados dos quais não se conseguem libertar, especialmente em alturas de *stress* ou ansiedade.(115,124)

Nos Estados Unidos da América, o aumento de sintomas de ansiedade em junho de 2020, foi três vezes superior ao período homólogo no ano anterior e num questionário feito MMRW (*Morbidity and mortality weekly report- Center for disease control and prevention*), 1 em cada 10 dos inquiridos relatou ter começado ou aumentado o seu uso de medicação durante a pandemia Covid-19, sendo os mais desfavorecidos da sociedade, aqueles que demonstraram maior deterioração da sua saúde mental.(124) Há um outro estudo que demonstra um aumento de 21% de prescrição de antidepressivos, bem como de medicamentos para dormir.(125)

MEDICATIONS

This chart lists the names of drugs commonly prescribed for anxiety disorders, the disorder for which they're indicated, and how they are thought to work.

NOTE: The information in this table applies to the treatment of anxiety disorders in adults age 18 and older, not to the treatment of these conditions in children and adolescents.

KEY
 GAD = Generalized anxiety disorder
 OCD = Obsessive-compulsive disorder
 PD = Panic disorder
 PTSD = Posttraumatic stress disorder
 SAD = Social anxiety disorder
 * Generic commercially available
 † FDA approved for the treatment of one or more anxiety disorders

DRUG CLASS	BRAND NAME	GENERIC NAME	TARGET ANXIETY DISORDER	HOW IT'S THOUGHT TO WORK
Antidepressants				
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)	Celebra Lexapro † Luvox † Luvox CR † Paxil † † Prozac † † Zoloft †	Citalopram Escitalopram Fluvoxamine Paroxetine Fluoxetine Sertraline	PD, OCD, SAD, GAD, PTSD	Affects the concentration and activity of the neurotransmitter serotonin, a chemical in the brain thought to be linked to anxiety disorders.
Tryptic Antidepressants (TCAs)	Adipin * Anafranil * Aventyl * Elavil * Ludomil * Nortramin * Pamelor * Sinequan * Surmontil * Tofranil * Mivactil *	Doxepin Clomipramine Nortriptyline Amitriptyline Maprotiline Desipramine Nortriptyline Doxepin Tinospramine Imipramine Protriptyline	PD, PTSD, GAD, OCD (Anafranil only)	Affects the concentration and activity of the neurotransmitters serotonin and norepinephrine, chemicals in the brain thought to be linked to anxiety disorders.
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	Merplan * Nardil * Parnate *	Isocarboxid Phenelzine Tranylcypromine	PD, SAD, PTSD	Blocks the effect of an important brain enzyme, preventing the breakdown of serotonin and norepinephrine.
Other Antidepressants	Cymbalta Desyrel * Eflexor † Remeron	Duloxetine Trazodone Venlafaxine Milnacipine	PD, OCD, SAD, GAD, PTSD (some data for PTSD)	Affects the concentration of the neurotransmitters serotonin and/or norepinephrine, chemicals in the brain thought to be linked to anxiety disorders.
	Wellbutrin	Bupropion	No current indication for any anxiety disorder. Depression, possibly ADHD	Exact mechanism unknown; effects may be mediated through the neurotransmitters norepinephrine and dopamine.

The information above is for educational purposes only. Talk to your doctor if you have questions or are experiencing side effects with a medication. Updated 12/09 by the Anxiety Disorders Association of America

Anxiolytics				
Azapirones	BuSpar * †	Buspirone	GAD	Enhances the activity of serotonin
Benzodiazepines	Athvan * Dormine * Klonopin * † Halcion * Librium * Restoril * Serax * Tranxene * Valium * Xanax * †	Lorazepam Flurazepam Clonazepam Triazolam Chlordiazepoxide Temazepam Oxazepam Clorazepate Diazepam Alprazolam	GAD, SAD, PD	Exact mechanism unknown; some research shows to enhance the function of gamma aminobutyric acid (GABA).
Antihistamines	Aharax Vistar *	Hydroxyzine	GAD	Sedative effects through blockade of histamine receptors in the brain.
Anticonvulsants			Augmentation therapy	These medications may be added when symptoms respond partially to another medication to increase the overall response to treatment.
	Gabitril Neurontin	Tiagabine Gabapentin		Enhances the function of GABA.
	Depakote * Lamictal Topamax	Valproate Lamotrigine Topiramate		Exact mechanisms unknown; possible effects include enhancing or inhibiting effects of neurotransmitters associated with anxiety and blockade of sodium channels in the brain.
Nonadrenergic Agents				
Beta Blockers	Inderal * Tenorman *	Propranolol Atenolol Prazosin	Performance anxiety, possibly PD	Blocks receptors associated with physiologic symptoms of anxiety.
Alpha Blocker	Minipress *	Prazosin	PTSD (nightmares)	
	Calapens Tenex	Clonidine Guafacine	Some evidence in PTSD, anticipatory anxiety	
Atypical Antipsychotics			Augmentation therapy	These medications may be added when symptoms respond partially to another medication to increase the overall response to treatment.
	Abilify Geodon Risperdal Seroquel Zyprexa	Aripiprazole Ziprasidone Risperidone Quetiapine Olanzapine		Affects the concentration and activity of the neurotransmitter serotonin, a chemical in the brain thought to be linked to anxiety disorders.

The information above is for educational purposes only. Talk to your doctor if you have questions or are experiencing side effects with a medication. Updated 12/09 by the Anxiety Disorders Association of America

Figura 6- Medications USA by Anxiety Disorder Association in adults age 18 and older.(126)

1.3.6.3 Efeitos secundários

Por ordem decrescente, tem sido a ansiedade, depressão e distúrbios de sono, as patologias que mais motivaram a prescrição de psicofármacos, sendo o alprozam e a fluxetina, os que encabeçam a lista. Este consumo exacerbado deve levar a uma profunda reflexão sobre a prescrição e os problemas de abuso e viciação.(127)(116)

No caso das benzodiazepinas, um outro medicamento muito utilizado, em períodos muito prolongados, pode criar habituação e em pacientes com histórico de vício de substâncias deve ser trocado por outro tipo de medicamento.(128) Normalmente tem baixo risco de toxicidade aguda, mas quando tomados em conjunto com outros medicamentos ou álcool pode levar a uma série de riscos.(124) Embora existam indicações precisas para a prescrição de benzodiazepinas, estas devem ser analisadas pelo profissional de saúde responsável, avaliando qual o histórico do paciente, se outros colegas já prescreveram em urgência ou noutras unidades de saúde (como Psiquiatria), outros fármacos que possam pôr em cheque o resultado final para o paciente.(127) O problema estabeleceu-se quando o impacto do Covid-19 se instalou na saúde física e mental, o distanciamento social e o isolamento, potenciaram o uso de substâncias em conjunto com o uso indiscriminado e sem vigilância médica. Embora em Portugal estes tipos de medicamentos requeiram receita médica, sempre há formas de contornar a situação em momentos de crise.(11)(129)

Foi inclusive importante determinar, num estudo recente, que os níveis de serotonina não têm uma relação direta com a depressão(130), notando-se que o uso prolongado de antidepressivos reduz a concentração de serotonina no corpo, em vez de aumentar como seria desejado, já que era essa a premissa inicial: baixa serotonina, maiores sintomas de depressão.(130)

Existe a necessidade de uma maior pesquisa, no sentido de clarificar os efeitos dos diferentes fármacos que afetam o sistema neuro químico, incluindo o sistema ligado à serotonina, principalmente durante e após o seu consumo prolongado, assim como as consequências físicas e psicológicas desse mesmo consumo, sendo que este estudo não evidencia evidência convincente da hipótese da serotonina como base bioquímica para a cura da depressão.(104)

1.3.7 Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares (SA) são géneros alimentícios, constituídos por concentrados de nutrientes e outras substâncias com efeitos nutricionais ou fisiológicos. O facto de não serem medicamentos, mas sim alimentos (com alegações de efeitos benéficos em determinadas situações) torna-os apetecíveis pelo consumidor(131), no entanto, um suplemento alimentar nunca deve ser usado como substituto de uma dieta equilibrada e o suplemento alimentar não pode substituir o medicamento porque não tem efeito terapêutico. A EFSA é bem clara em declarar que “*food-supplements*” (suplementos alimentares), não são produtos medicinais e que têm apenas por intuito, corrigir deficiências nutricionais, seja para adequar a toma de certos nutrientes, seja para apoiar funções fisiológicas específicas.(132)

Em Portugal para que um SA possa ser comercializado tem de haver uma notificação à Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), enviando o rótulo do produto em questão, com os nutrientes ou categorias de substâncias usadas, a dose diária recomendada e a indicação de que não pode substituir uma dieta equilibrada. Se não houver uma resposta da DGAV no período de 60 dias, o AS pode ser colocado no mercado. Isto significa que, ao contrário dos medicamentos supervisionados pelo INFARMED, não há que apresentar comprovativos de eficácia nem de segurança.

Alguns compostos podem ser comercializados na forma de SA ou de medicamentos, dependendo da dose, são os chamados produtos fronteira. No entanto, isto leva a debates na gestão de risco e segurança do consumidor(131), pois a exigência para a entrada no mercado de um medicamento é muito diferente de um AS com a mesma molécula ativa.

Os suplementos alimentares podem ser classificados de acordo com a sua composição ou tendo em conta os objetivos para os quais são concebidos. No início os SA eram exclusivamente vitaminas e minerais, mas, ao longo do tempo, muitas outras substâncias foram sendo utilizadas. Existem os SA antioxidantes, os para emagrecimento e controlo do peso, para a memória e a concentração, os que previnem doenças como a osteoporose e as doenças cardiovasculares, os utilizados por desportistas para melhoria do desempenho muscular e também para a ansiedade e depressão, entre outros. Entre 2010 e 2016, os SA mais vendidos podiam agrupar-se em SA multivitamínicos e multiminerais, SA à base de plantas, probióticos e SA das famílias de “ómeegas”(131), mas outros foram sendo acrescentados à lista pois os SA

estão em crescente utilização pela população portuguesa o que se tornou ainda mais evidente na altura da pandemia Covid-19 (79) em que 43% dos portugueses consumiram SA(133)(10), talvez porque serem produtos de venda livre e não terem supervisão médica.

Existe cuidados a ter aquando da toma de suplementos alimentares por pessoas que já consomem medicamentos, especialmente medicação crónica. O facto dos suplementos serem considerados “substâncias naturais” não os torna inócuos e podem interagir com alguns medicamentos (efeito sinérgico ou antagónico e reações adversas), fazendo com que o resultado seja diferente do esperando ou até causando algum tipo de efeito secundário, não reportado.(134)

Segundo a Dr^a Filipa Melo de Vasconcelos, subinspetora-geral da ASAE, “De acordo com o IAN-AF - Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, 27% dos inquiridos neste estudo reportaram o uso de suplementos alimentares. Mais prevalente nos adultos (29,2%), nos idosos (28,4%) e nas mulheres (31,5%).”(135)

O uso apropriado de alguns suplementos é perfeitamente seguro e pode trazer benefícios, mas o seu uso indiscriminado ou excessivo pode ser perigoso. Importa assim concluir que apenas os suplementos com eficácia bem estabelecida devem ser prescritos e que a legislação aplicável aos suplementos pode, nalguns casos, não ser suficiente.(133)

1.3.7.1 Suplementos alimentares na ansiedade e depressão

Habitualmente os SA indicados na ansiedade, depressão e distúrbios de sono, contêm dois ou mais compostos. Por exemplo, “*Brainkin*” - é um suplemento alimentar à base de Triptofano (um aminoácido essencial responsável pela produção de serotonina), com vitaminas do complexo B, ferro, magnésio e cobre. Está indicado para a regulação do humor e do Bem-estar e seria caracterizado pelo: “**1**- serve para aumentar o humor” e o “**5**- para criar um equilíbrio emocional”, por forma a proporcionar bem-estar.

Esta lista de exemplos de suplementos alimentares na ansiedade e depressão, está inserida num dos seguintes 5 elementos de caracterização: (133)

1-Aumentar o ânimo; **2**-Relaxar; **3**-Acalmar; **4**-Restaurar a energia; **5**-Equilíbrio emocional

Além de listar cada um dos nutrientes encontrados como suplementos alimentares utilizados na ansiedade e depressão, é-lhe também atribuído um, ou mais, dos elementos de caracterização definidos anteriormente:

5-HTP - Este aminoácido utiliza a regulação da serotonina no corpo, sendo ele um precursor da mesma. É rapidamente absorvido pelo organismo e os seus efeitos fazem-se sentir pouco depois do seu consumo. **(1,4,5)**

Taurina – A taurina é um aminoácido que também é encontrado no corpo em forma natural.(39) Além da cafeína, a taurina é frequentemente adicionada a bebidas energéticas.(40) A taurina não é um estimulante, mas tem um efeito estimulante sobre a função cerebral. Também é importante mencionar o efeito da taurina no sistema nervoso.(136) A taurina auxilia a comunicação entre os neurônios, protege os nervos e garante a manutenção das membranas celulares no corpo.(39) **(4)**

Gaba – É um aminoácido e neurotransmissor produzido naturalmente pelo organismo, existindo também em SA. A sua ação bloqueia o *stress* e a ansiedade desempenhando um efeito relaxante no cérebro. Este aminoácido ajuda a reduzir sintomas de ansiedade, a melhorar o processo de tomada de decisão e o sono, sendo uma boa alternativa às benzodiazepinas.(137) Níveis baixos de Gaba são observados em perturbações de pânico, depressão, alcoolismo e perturbação bipolar. **(2,3)**

Melatonina – Usada para fins de indução do sono. Naturalmente produzida pela glândula pineal, a melatonina é uma substância natural que é produzida durante a noite para regular os ciclos circadianos (dormir/acordar). Este suplemento é utilizado pela ajuda à redução do tempo que levamos a adormecer, pelo aumento do número de horas de sono e a atenção/concentração durante o dia, deste modo minimizando os sintomas de ansiedade. **(2,3)**

Ómega-3 – Fundamental para o desenvolvimento do cérebro, por ser constituinte das membranas celulares dos neurónios e importante na comunicação entre células nervosas.(32) Neste grupo os que merecem maior destaque são os EPA e os DHA, que são as gorduras estruturais do cérebro.(138) **(5)**

Vitamina A – Participa praticamente em todos os tecidos dos mamíferos e durante a vida adulta, continua a exercer importantes papéis na manutenção da homeostase de diferentes tecidos, incluindo o SNC.(30) No caso específico de avaliação de deficiência

associada a casos de ansiedade ou depressão, esta é aconselhada na sua forma lipossolúvel em vez de hidrossolúvel para evitar maior potencial tóxico.(139) **(1,4,5)**

Vitaminas do Complexo B – A relação entre estas vitaminas e a função cerebral é evidente, porque sem elas a síntese dos neurotransmissores (substâncias essenciais à comunicação entre neurónios) fica comprometida e dificulta o trabalho cerebral.(32) Além disso estas vitaminas servem como cofatores de enzimas importantes no metabolismo energético e dos hidratos de carbono, promovendo o relaxamento em situações de *stress* e fadiga. Existem estudos que demonstram melhorias nos sintomas depressivos após suplementação com este complexo e neste grupo salientam-se a B1, o ácido fólico, a B6 e a B12. A medição dos níveis de homocisteína, é uma forma indireta de verificação dos níveis de Ácido Fólico, B6, B12, pois se o seu valor for baixo, a probabilidade de depressão aumenta. **(1,4,5)**

Vitamina C – Popular na época mais fria do ano, a vitamina C também ajuda no combate à ansiedade, pois possui propriedades antioxidantes que combatem o *stress* oxidativo.(139) **(1,4,5)**

Vitamina D – Níveis baixos de vitamina D estão associados a risco de depressão, crises de ansiedade e podem ser aliviados com suplementação.(72) Embora a sua deficiência seja muito comum(140) é importante avaliar a relação desta com a depressão. Baixos níveis plasmáticos desta vitamina podem prejudicar a síntese da dopamina e serotonina(141). Isto pode ser explicado por haver recetores de vitamina D no hipocampo, que estão relacionados à depressão e os seus metabolitos podem ultrapassar a barreira hematoencefálica.(142) A ação medicamentosa no tratamento da depressão foi semelhante ao efeito proporcionado pela suplementação com vitamina D(143). O interesse na vitamina D é amplamente estudado pelas diversas vantagens e funções que apresenta e a sua fonte principal, ocorre após exposição ao sol. Devido à nossa vida cotidiana, esta exposição tem sido reduzida e durante o estágio primário da pandemia, foi inclusive, proibida, fazendo com que a sua produção endógena tenha sido diminuída. Esta vitamina tem um efeito neuro protetor(31) e é deste modo evidente a relação essencial de um padrão alimentar saudável com um estilo de vida saudável. A dieta mediterrânea, usufrui também do melhor clima da Europa(144).O facto de estarmos mais tempo fechados em casa, sem a luz natural, tornou-se mais um fator condicionante.(145) **(1,4,5)**

Vitamina E- Devido ao seu caráter antioxidante, esta vitamina desenvolve um papel importante no SNC. Distúrbios que prejudicam a absorção de gordura intestinal, podem resultar em deficiência de Vitamina E, e estes podem levar a danos das células nervosas, desenvolvendo desequilíbrios ao nível do SNC, podendo indiretamente levar a doenças como a ansiedade e depressão.(139) (1,4,5)

Magnésio – Ajuda ao relaxamento muscular, proteção do músculo cardíaco, à transmissão neuromuscular e à dilatação das veias.(32) A sua deficiência pode provocar agitação, ansiedade, perturbações comportamentais, depressão, insónia e inquietação motora.(29) (4)

Cálcio – Ajuda a manter o equilíbrio eletrolítico no organismo, regula as contrações musculares que controlam o movimento, as transmissões nervosas, a regulação dos processos celulares, a produção hormonal e a formação dentária e óssea.(138) A deficiência deste mineral pode provocar: agitação, depressão, palpitações cardíacas, insónia e irritabilidade. (5)

Ferro – A deficiência de ferro, um problema comum, principalmente entre as mulheres, também pode causar depressão, além de levar a um número insuficiente de glóbulos vermelhos.(138) Por sua vez, a insuficiência de glóbulos vermelhos pode causar fadiga, confusão, perda de apetite, irritabilidade e outros sintomas depressivos. Um estudo de 2013, publicado na *BMC Psychiatry*,(146) observa que a anemia associada à deficiência de ferro é significativamente associada a um risco aumentado de depressão unipolar e transtorno bipolar, transtorno de ansiedade, déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) e atraso no desenvolvimento geral e mental entre crianças e adolescentes. (5)

Iodo- Este mineral está diretamente ligado ao sistema hormonal, sendo o principal precursor da função da tiroide.(138) Por esta razão uma deficiência de iodo (hipotireoidismo) pode levar a um desequilíbrio cognitivo e a doenças do sistema nervoso. (5)

Selénio – Mais um mineral, que por ser antioxidante, é um importante protetor dos neurotransmissores. A sua deficiência tem impacto negativo no estado de humor e promove a ansiedade.(147) É um ótimo antioxidante para o Sistema Imunitário, anti-inflamatório e ajuda na função cognitiva. (4)

Zinco - É um mineral essencial no sistema nervoso e tem um efeito relaxante. É encontrado em abundância no cérebro humano. Pacientes com depressão(28) têm

tendência a diminuir o consumo de alimentos ricos neste mineral e deste modo a suplementação pode ser uma mais-valia.(148) Normalmente quem sofre de ansiedade e depressão apresenta deficiência(149) em zinco, daí a importância da sua monitorização e posterior suplementação. Nos casos de pacientes com MDD, a utilização de SA em zinco, tem tido efeitos muito positivos.(150) (2)

Probióticos – São conhecidos por melhorarem a digestão, aumentar a imunidade, prevenir doenças intestinais, aumentar absorção de nutrientes, entre outras qualidades. Estes, associados a alguns dos suplementos anteriores, potenciam a sua ação. Os probióticos foram eficazes na redução dos sintomas de cariz psicológico(16), como o caso da depressão e demonstram melhoria da saúde mental geral, numa utilização de 4 a 8 semanas.(13) Associado à dificuldade absorptiva de nutrientes, esta reduz a produção de serotonina, podendo evoluir para um quadro de ansiedade e depressão.(151) Uma dieta saudável complementada com o consumo de probióticos e simbióticos é uma boa forma de tratar o processo inflamatório, recuperando a microbiota intestinal e minimizando a sintomatologia associada(13).A terapia com probióticos resultou na normalização da resposta do Sistema Imunitário, na reversão de deficit comportamental e na restauração da resposta basal na corrente sanguínea.(12) As bifidobactérias apresentam um papel central na função neuronal e têm um papel mais abrangente do que aquele que seria esperado.(97) Foi descoberto que o equilíbrio da flora intestinal leva a uma diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade e consequente melhoria do humor.(14) (1,4,5)

Açafrão- Também conhecido como “ouro vermelho” é um tempero extraído da flor *Crocus sativus L.* Por ser antioxidante e anti-inflamatório aclama a mente, melhora a saúde mental e combate a ação dos radicais livres no cérebro.(33) (1,5)

Alfazema- Esta planta também pode ser conhecida como Lavanda ou Lavândula, mas seu nome científico é *Lavandula angustifolia* e pode ser comprada em lojas de produtos naturais. Ajuda a diminuir a ansiedade e a depressão.(152) (153) (2,3)

Camomila- Tem na sua composição a apigenina, daí a sua ação ansiolítica(152), afetando a atividade do ácido aminobutírico (GABA) e demais neurotransmissores(154). (1,5)

Curcuma- A curcuma é uma especiaria rica em compostos antioxidantes que podem deter o dano oxidativo causado pelos radicais livres sobre as células e age na prevenção de desordens que afetam o sistema nervoso central, isto deve-se à ação da curcumina,

um ativo anti-inflamatório que estimula a neurogênese no cérebro, cujos níveis baixos se relacionam com a maior tendência à depressão.(34) Este extrato demonstra a melhoria dos sintomas associados à depressão e ainda tem efeitos anti ansiedade e sem menção de quaisquer efeitos adversos(33). (4)

Geleia Real – A geleia real, que não deve ser confundida com o pólen de abelha, é um composto leitoso, semelhante a uma geleia, segregado por abelhas enfermeiras como alimento para a abelha-rainha e as suas larvas. A geleia real é mais conhecida por estimular a energia(155) e a imunidade, mas contém nutrientes que podem afetar positivamente a química do cérebro.(35) (4,5)

Tintura de Hipericão – O Hipericão, popular também como erva-de-são-joão, com o nome científico de *Hypericum perforatum*, servindo como remédio natural para expulsar lombrigas, amenizar dificuldades respiratórias, ansiedade, *stress* e problemas na vesícula biliar. Embora seja empregue como antidepressivo, não está livre de esconder certos perigos e por isso deve ser tomado por aconselhamento fitoterapêutico, além de que existem contraindicações que devem ser conhecidas e avaliadas. As propriedades desta planta incluem a sua ação antidiarreica, calmante, antisséptica, vermífuga, adstringente, sedativa e antimicrobiana.(36) A planta está contraindicada para grávidas e mulheres lactantes, assim como para pacientes a fazer tratamento com anticoagulantes ou antirretrovirais do HIV. (1)

Magnólia e Felodendro – Magnólia *officinalis* é uma árvore tradicional na China, também conhecida como *houpu* ou *houpo*. *Honokiol* e *magnolol* são os principais constituintes simultaneamente identificados nas cascas de *M. officinalis*, que têm sido utilizados na medicina tradicional chinesa para tratar uma variedade de distúrbios mentais, incluindo depressão. *Phelodendron amurense* é padronizado em 97% de berberina, substância responsável pelos diferentes efeitos proporcionados pela planta. A berberina, tem a capacidade de reduzir o açúcar no sangue e o colesterol ruim “LDL” protegendo também o fígado contra compostos tóxicos. A berberina também age sobre o efeito ansiolítico, antidepressivo e melhora o humor. (38) (1,5)

Ashwagandha - A Ashwanga (*Withania somnifera* (L.) dunal), tem uma longa história como adaptogénio(147) e é um membro da família das plantas solanáceas(156). Ajuda nas doenças neurodegenerativas(157), bem como manter o bem-estar geral e melhorar a vitalidade. A sua eficácia em erradicar a fadiga, bem como o modo como se processa o seu mecanismo celular, têm sido alvo de estudo(158). A Erva-moira-sonífera, também

conhecida como o ginseng indiano, é uma planta medicinal com efeito conhecido contra a ansiedade e *stress* crónico.(159) Esta planta é muito utilizada na Índia devido à sua ação adaptogénica, que ajuda a regular o organismo e tem uma ação calmante. A ashwagandha(9) possui propriedades anti hiperglicémicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, calmantes e ansiolíticas e, por isso, garante diversos benefícios para a saúde. (1,2,3)

Rodiola - A *Rhodiola rosea*, também conhecida por raiz de ouro ou raiz dourada, é uma planta medicinal que é conhecida como "adapto génica"(147), ou seja, que é capaz de "adaptar" o funcionamento do corpo, ajudando a aumentar a resistência física, reduzir os efeitos do *stress* e, até, melhorar o funcionamento cerebral. Isso acontece porque a planta contém compostos que parecem promover um aumento moderado de endorfinas, proporcionando uma sensação de bem-estar, o que também contribui para a melhora do estado de ânimo na depressão.(33) Utilizada em combinação com o açafreão, esta planta contribuiu para melhorar os distúrbios de sono, regulando os ciclos de sono-vigília e melhorando a qualidade de sono em geral, sem produzir os efeitos negativos.(33) É muito utilizado com pacientes com MDD (distúrbio depressivo maior) porque tem potencial antidepressivo(160) e com menos efeitos secundários que os fármacos, atuando nos recetores de neurotransmissores(161).Por ser uma planta adaptogénica(147), a *Rhodiola rosea* normalmente é bem tolerada e, por isso, não são conhecidos efeitos colaterais. (2,3,5)

Valeriana- Os ácidos **valeriânicos e isovalérico** presentes na valeriana aumentam a atividade de neurotransmissores no cérebro, como o GABA, que age aumentando a sensação de relaxamento do corpo e diminuindo os sintomas de ansiedade e *stress* tais como agitação, nervosismo, cansaço mental ou dificuldade de concentração. (152)(153) (2,3)

O tratamento da ansiedade à base de plantas como uma medicina alternativa e complementar (CAM)(162), faz a utilização de raiz de *Valeriana*, *Hipericão* (Erva de S. João)(138), *Alfazema* e *Kava*(163), neste caso concreto o SA apresenta-se com a composição dos quatro extratos.

A maioria destes compostos, são apresentados na sua forma concentrada, ou agrupados por forma a potenciar o máximo resultado da ação pretendida. Muitas vezes o SA vem com nomes comerciais, por exemplo: *Brainkin*, *Biosurfit*, *Magnorange active*, *Ânimo*, *Advancis passival relax*, *Absorvit*, *Neuralex*, *Sedatif PC*, *Biomemória*... entre

muitos outros. Todos estes, são compostos por uma combinação de alguns dos extratos referidos anteriormente.

1.3.7.2 Os Suplementos Alimentares mais utilizados na Ansiedade e Depressão

A ASHWANGA E OUTROS EXTRATOS DE PLANTAS- a Ashwanga (*Withania somnifera* (L.) dunal), tem uma longa história como adaptógeno e é um membro da família das plantas solanáceas(156). Ajuda nas doenças neurodegenerativas(157), bem como mantém o bem-estar geral e melhora a vitalidade. A sua eficácia em erradicar a fadiga, bem como o modo como se processa o seu mecanismo celular, têm sido alvo de estudo(158). Esta em conjunto com a Valeriana, Alfazema, Açafraão, Camomila(152), Curcuma, Tintura de Hipericão, Magnólia, Filodendro e Rodiola, compõe o conjunto de auxílio para com a ansiedade e depressão.

OS ÔMEGA-3 - Há a comprovação que ácidos gordos polinsaturados de Ômega-3 tem um impacto positivo nas melhorias de sintomas de depressão, assim como o aminoácido 5-HTP, além do DHA (ácido docosahexaenoico) que faz parte da composição dos neurónios cerebrais. A possibilidade de utilização destes ácidos, os quais contribuem para o funcionamento do cérebro e a neuro transmissão da serotonina em quadros depressivos, é uma realidade, uma vez que a doença manifesta marcadores inflamatórios em exames bioquímicos, como a proteína C reativa (PCR). Esta descoberta relaciona igualmente a inflamação a uma microbiota alterada, mostrando níveis plasmáticos de ácidos graxos polinsaturados de Omega-3 reduzidos, levando a situações de ansiedade e depressão mais graves. Uma boa saúde mental e bem-estar geral, têm uma relação com a disponibilidade da serotonina no nosso intestino, que é dependente da síntese de triptofano(32), um aminoácido essencial obtido por fontes alimentares.(164) Esta é a razão pela qual, o estudo que realizou uma combinação de L-Triptofano(164), Omega-3, Magnésio, e vitaminas do complexo B(32), demonstra o efeito dos nutrientes no tratamento dos transtornos mentais.

OS MINERAIS exercem diversas funções(42) em vias, enzimas e em neurotransmissores que regulam o humor, e a sua suplementação foi apoiada por terapia(149). O controle da ansiedade e depressão associado à deficiência de minerais pode ser analisado através de análises ao sangue e é possível avaliar que a

concentração de Zinco entre indivíduos depressivos, demonstra uma redução expressiva.(149,150)

A deficiência de Zinco pode estar relacionada com transtornos psicológicos por ser um importante regulador de recetores cerebrais(28). A suplementação desse mineral em conjunto com antidepressivos inibidores seletivos de recepção de serotonina (SSRIs) pode evidenciar melhorias nos sintomas da doença.(148). O Zinco regula a transmissão sináptica e deste modo os antidepressivos podem exercer o seu efeito através dos neurónios que contém Zinco(28).

AS VITAMINAS, como a A, complexo B, C, D e E (42) são uma outra forma de reagir a estas alterações bioquímicas por agirem como antioxidantes no organismo e deste modo ajudam a diminuir a ansiedade e depressão(139).

OS PROBIÓTICOS: Foi descoberto que são capazes de melhorar o humor devido à ligação do equilíbrio da flora intestinal à diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade. Em geral, o uso de suplementos contendo probióticos, como o *bifidobacterium* e o *lactobacillus*, são eficazes no equilíbrio dos biomarcadores, do metabolismo e dos neuroquímicos.(151) A disbiose do trato GI é a responsável pelo desequilíbrio na microbiota intestinal gerando processos inflamatórios.(15) Normalmente quando há a utilização desta suplementação, há um aumento da citocina anti-inflamatória.(14) Podemos concluir, que a suplementação(165) com probióticos e simbióticos apresenta um potencial promissor(16) e que pode trazer benefícios sobre os parâmetros qualitativos e quantitativos de saúde mental, no humor, na ansiedade e sintomas do transtorno depressivo maior (MDD).(13)

1.3.7.3 Efeitos secundários

Há estudos que comprovam a eficácia dos SA na saúde mental(154), mas também há advertências às interações com outros medicamentos, quando tomados em conjunto.(138)

No geral, pode dizer-se que, alguns dos SA podem provocar efeitos secundários, raramente detetados, porque podem nem ser associados com a toma destes produtos.



No entanto, as interações com medicamentos são reais e podem ser farmacocinéticas, modificando a absorção ou excreção do medicamento, ou farmacodinâmica com efeito sinérgico ou antagónico com o medicamento.

Um dos grupos que costumam demonstrar riscos de interação entre SA e medicamentos são as perturbações de ansiedade e depressão e daí a necessidade de uma comunicação honesta com o profissional de saúde e o seu paciente e vice-versa.

Devido à complexidade da estrutura química, os SA são ideais a ter interações através da via do sistema do citocromo oxidativo P450 ou do transportador P-glicoproteico do efluxo do medicamento. Nas experiências em vitro não há uma correlação direta com o que acontece no corpo humano. Sabendo que muitos SA e medicamentos são extratos de plantas, tanto os indutores como os inibidores das isoproteínas CYP ou da P-glicoproteína, muitas das interações podem acontecer quando são usados concomitantemente, como é o exemplo da Tintura de Hipericão (erva de S.João), a qual tem uma interação sinérgica com uma grande variedade de medicamentos pela via de indução CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 e pela P-glicoproteína.

A tabela 1 aqui apresentada, é parte integrante de um estudo efetuado na Austrália para ajudar a categorizar o possível resultado, severidade, evidência e o mecanismo proposto, dando um guia geral de como monitorizar.

Table 1

Evidence-based complementary medicine interactions ^{8,11,13,14}

This table shows complementary medicines with at least one 'major' interaction. For the full version of this table, see this article online at www.australianprescriber.com

Complementary medicine	Interacting drug	Possible outcome	Severity and level of evidence*	Proposed mechanisms/comment
Evening primrose oil	Antiplatelet drugs, warfarin	↑ drug effect	Major, level B	Contains gamma-linolenic acid, probable anticoagulant
Garlic	Contraceptives, oral	↓ drug effect	Moderate, level D	Induces CYP3A4
	Saquinavir/non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	↓ drug levels and effect	Major, level B	Induces CYP3A4
	Antiplatelet drugs, warfarin	↑ bleeding risk	Moderate, level D	Theoretical antiplatelet activity
Ginkgo	Anticonvulsants	↑ seizure risk	Moderate, level D	Large amounts of ginkgotoxin can cause neurotoxicity
	Warfarin, antiplatelet drugs	↑ bleeding risk	Major, level D	Antiplatelet activity after several weeks
	CYP2C9 substrates e.g. glipizide, warfarin, celecoxib	↑ substrate levels	Moderate, level D	Inhibits CYP2C9 activity
	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 substrates	↑ substrate levels	Moderate, level B	Potentially inhibits these enzymes
	Hypoglycaemic drugs	↑ ↓ drug effect	Moderate, level B	Variably affects blood glucose concentrations
Glucosamine	Warfarin	↑ bleeding risk	Major, level D	Several case reports of increased INR
Hawthorn	Calcium channel blockers, nitrates, phosphodiesterase inhibitors	↑ drug effect	Major, level D	Additive vasodilator effects
	Digoxin, beta blockers	↑ drug effect	Major, level D	Additive effects on heart rate and/or blood pressure. Hawthorn has cardiotonic effects.
Kava	CNS depressants	↑ drug effect	Major, level A	Additive somnolence
	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4 substrates	↑ substrate levels	Moderate, level B	Kava potentially inhibits these enzymes
	P-glycoprotein substrates	↑ substrate levels	Moderate, level D	
St John's wort	Alprazolam	↓ drug levels and effect	Major, level B	Increased clearance; half-life reduced by 50%
	Amitriptyline	↑ drug effect	Major, level B	Increased risk of serotonin syndrome
	Antidepressants, tramadol	↑ drug effect	Major, level D	
	Pethidine	↑ drug effect	Major, level D	
	Triptans	↑ drug effect	Moderate, level D	

Tabela 1-Base de evidência de interações medicamentosas(166)

...Table continued

Complementary medicine	Interacting drug	Possible outcome	Severity and level of evidence*	Proposed mechanisms/comment
	Clopidogrel	↑ bleeding risk	Moderate, level B	Increased conversion to active metabolite
	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 substrates e.g. imatinib, indinavir, tacrolimus, carbamazepine, phenytoin	↓ drug levels and effect	CYP3A4 = Major, level B CYP1A2, CYP2C9 = Moderate, level B	Induces CYP enzymes
	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors	↓ drug levels and effect	Major, level B	Induces CYP3A4
	Oral contraceptives	↓ drug levels	Major, level B	Risk of breakthrough bleeding/contraceptive failure
	P-glycoprotein substrates e.g. digoxin, fexofenadine, irinotecan	↓ drug levels and effect	Major, level B	Induces intestinal P-glycoprotein
	Simvastatin	↓ drug levels	Moderate, level B	Statin levels reduced by up to 28%
	Warfarin	↓ drug effect	Major, level B	Induces CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4
Valerian	Alprazolam	↑ drug levels	Major, level B	CYP3A4 inhibitor. Alprazolam increased by 19% in one study.
	CNS depressants	↑ drug effect	Major, level D	Pharmacodynamic effect
	CYP3A4 substrates	↑ substrate effect	Moderate, level D	

CYP cytochrome P450
INR international normalised ratio
CNS central nervous system

* Interaction rating adapted from Natural Medicines Comprehensive Database.¹¹ The level of severity (major, moderate, minor) has been calculated using the evidence and probability of harm. This rating is linked with a generic recommendation for management.

Major Strongly discourage patients from using this combination as a serious adverse outcome could occur. If used, patient should be monitored closely for potential adverse outcomes.

Moderate Use cautiously or avoid combination as a significant adverse outcome could occur. If used, monitor for potential adverse outcomes.

Minor Be aware that there is a chance of an interaction. Advise patients of symptoms that may occur and an action plan to follow.

Level of evidence ratings:
A High-quality randomised controlled trial or meta-analysis
B Non-randomised clinical trial, literature review, clinical cohort or case-control study, historical control or epidemiologic study
C Consensus or expert opinion
D Anecdotal evidence; *in vitro* or animal study or theoretical based on pharmacology

Tabela 1-Base de evidência de interações medicamentosas(166)

8 | Volume 33 | NUMBER 6 | december 2010 www.australianprescriber.com

É frequente os consumidores combinarem a medicina convencional com a alternativa e o uso concomitante de medicamentos e suplementos alimentares. Cabe aos profissionais de saúde considerar as possíveis interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre eles mas é absolutamente necessário que os consumidores se aconselhem com os profissionais de saúde. Há cada vez mais evidência científica na identificação e prevenção das interações, conforme o exemplo explícito na tabela.(166) No entanto, há que salientar o facto de que, os SA não requerem prescrição médica e não têm supervisão médica e, por isso, por vezes é muito difícil aos profissionais de saúde detetarem possíveis interações com a medicação que o doente faz.



CAPÍTULO II - INQUÉRITO DE ALUNOS DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

2.1 Introdução

A utilização de questionários respondidos pela população em geral ou tendo um público alvo, continua a ser uma ótima ferramenta para estudar várias matérias porque nos dá uma visão realista dos problemas e nos permite, trabalhar as respostas de forma estatística, obter médias e desvios padrão e, assim, conseguir analisar os resultados de forma mais concreta.

O objetivo geral do questionário que pedimos que fosse respondido (anexo I), é tentar perceber o impacto da pandemia COVID-19 bem como do confinamento a ela inerente, nos níveis de *stress* e ansiedade dos alunos da Universidade de Lisboa e, também, saber se recorreram a medicação e/ou suplementos alimentares para os ajudar a ultrapassar essa situação.

2.2 Material e Métodos

2.2.1 Para dar resposta aos objetivos do trabalho, foi desenvolvido um questionário eletrónico, com recurso à plataforma *SurveyMonkey* (Anexo I), destinado a ser aplicado aos estudantes universitários do universo da Universidade de Lisboa, com o intuito de avaliar a saúde mental e as opções tomadas na promoção da mesma, durante a pandemia. O referido questionário foi divulgado por via eletrónica, através de listas de *e-mails* dos alunos das diferentes faculdades da Universidade de Lisboa, durante o mês de julho de 2022, e foram recolhidas 83 respostas. A informação foi recolhida em formato confidencial e anónimo. Após validação das respostas e análise de valores bizarros para identificação de eventuais erros de preenchimento, os dados foram tratados com recurso ao programa informático STATA SE v.15.1. Foi efetuada uma análise exploratória mediante cálculo de frequências absolutas, frequências relativas e medidas de localização e de dispersão. Para a descrição de variáveis contínuas foram calculadas medidas de tendência central (média, mediana), desvio padrão (SD), máximos e mínimos e intervalos de confiança a 95% (IC 95%). Na descrição de variáveis categóricas procedeu-se à distribuição de frequências e percentagens.

Para as comparações de dados categóricos foram efetuados Testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, o qual surge em alternativa ao teste de Qui-quadrado, para os casos particulares em que os valores esperados das células nas tabelas de contingência, fossem iguais ou inferiores a 5 observações.

Para avaliação da associação estatística entre as variáveis, foi considerado um nível de significância de 5%.

2.3 Resultados e discussão

A amostra, composta exclusivamente por alunos da Universidade de Lisboa, teve a colaboração de 83 indivíduos, com uma idade média de $23,3 \pm 7,1$ anos (mínimo = 18 anos; máximo = 59 anos), como se pode ver na tabela 2.

Na tabela 2 estão também apresentadas outras variáveis sociodemográficas da amostra tais como sexo, viver deslocado ou em casa de família, ser monetariamente (ou não) dependente de alguém, ser (ou não) estudante trabalhador, frequentar um curso da área da saúde ou outro.

A análise destes resultados mostra que maioritariamente os alunos que responderam ao questionário são do sexo feminino (85,5%), que a grande maioria dos alunos (95,2%) não vivem sozinhos, mas que 37,7% vivem deslocados da sua terra e, conseqüentemente, fora da sua residência habitual. Podemos também verificar que a maior parte dos estudantes depende monetariamente de alguém (86,7%) e que há uma prevalência dos alunos de áreas de saúde (87,9%) e somente uma pequena percentagem são estudantes trabalhadores (12,1%).

A maior percentagem de respostas corresponde a alunos do 3º ano (30,5%) e alunos de mestrado (23,2%) e somente 4 alunos de doutoramento (4,9%) responderam ao inquérito.

Tabela 2 – Características sociodemográficas da amostra (n=83)

	Média	Desvio Padrão	mín	Máx
Idade (anos)	23,3	7,1	18	59
	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)		
Sexo				
feminino	71	85,5		
masculino	12	14,5		
Vive sozinho				
não	79	95,2		
sim	4	4,8		
Vive deslocado				
não	52	62,7		
sim	31	37,3		
Dependência monetária de alguém				
não	11	13,3		
sim	72	86,7		
Frequência de um curso da área da saúde				
não	10	12,1		
sim	73	87,9		
Regime de estudo				
normal	73	87,9		
trabalhador-estudante	10	12,1		
Frequência por ano de estudo				
1 ^o	11	13,4		
2 ^o	11	13,4		
3 ^o	25	30,5		
4 ^o	6	7,3		
5 ^o	6	7,3		
mestrado	19	23,2		
doutoramento	4	4,9		

Quando pedimos que classificassem os seus níveis habituais de ansiedade usando uma escala de 0 a 100, em que 0 é nada ansioso e 100 é a máxima ansiedade imaginável, obtivemos os resultados apresentados na tabela 3 com uma média de valores de 51,2 com um desvio padrão de 17,6.

Tabela 3. Níveis habituais de ansiedade

	Média	Desvio Padrão	mín	Máx	n
Níveis habituais de ansiedade (0-100)	51,2	17,6	10	85	82

Quando pedimos que classificassem o grau de stress nas atividades diárias, o impacto das alterações provocadas pela Covid-19 e os sintomas associados, obtivemos os resultados reportados na Tabela 4.

Tabela 4 – Grau de stress, sintomas e impacto das alterações COVID

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)		Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Classificação do grau de stress nas atividades diárias			Stress elevado		
Muito elevado	2	2,4	Sim	52	62,6
Elevado	50	60,2			
Reduzido	28	33,8	Não	31	37,4
Muito Reduzido	3	3,6			
De repente, tenho sensações de pânico			Nunca teve sensações de pânico		
Muitas vezes	1	1,2	Não	62	74,7
Bastantes vezes	13	15,7			
Por Vezes	48	57,8	Sim	21	25,3
Nunca	21	25,3			
Impacto das alterações impostas pela COVID na ansiedade			Impacto elevado		
Muito elevado	10	12,1	Sim	53	63,9
Elevado	43	51,8			
Reduzido	21	25,3	Não	30	36,1
Muito Reduzido	9	10,8			

Analisando os resultados, globalmente, 62,6% dos inquiridos têm stress elevado, 74,7% tiveram sensação de pânico, mas 63,9% consideram ter havido um impacto elevado devido ao impacto das alterações impostas pela COVID.

As pessoas que dependem financeiramente de outrem reportaram mais frequentemente e de forma estatisticamente significativa, terem sentido um impacto elevado ou muito elevado das alterações decorrentes da COVID, em relação aos que são financeiramente independentes (68,1%; n=49/72) versus (36,4%; n=4/11) (p=0,042). (Fig 7)

Elevado impacto das alterações da COVID nos níveis de ansiedade, em função da dependência financeira de outra pessoa (%)



Figura 7. Impacto das alterações da COVID nos níveis de ansiedade em função da dependência financeira

É um resultado compreensível pois quando uma pessoa depende financeiramente de si própria consegue fazer uma previsão e controlo de gastos de forma mais realista, o que lhe dá alguma segurança, do que em situações de dependência de outros em que não tem o controlo de variáveis não dependentes de si.

Os alunos que responderam ter um nível de stress elevado ou muito elevado nas atividades diárias, reportaram também terem sentido mais frequentemente um impacto elevado ou muito elevado das alterações decorrentes da COVID, em comparação aos que reportaram níveis de stress mais reduzido (73,6%; n=39/53) versus (26,4%; n=14/53), diferença esta que é estatisticamente significativa ($p=0,006$). (Fig 8)

Elevado impacto das alterações da COVID nos níveis de ansiedade, em função do nível de stress habitual (%)



Figura 8. Impacto das alterações da COVID nos níveis de ansiedade em função do nível de stress habitual

É previsível que pessoas sintam mais *stress* no dia a dia porque, provavelmente, têm mais dificuldade em lidar calmamente com situações fora da sua zona de conforto e se tenham ressentido, com maior impacto, quer ao confinamento, quer ao medo das consequências COVID e, sobretudo, tenham lidado pior com a sensação de insegurança e desconhecimento do que o futuro traria.

As pessoas que reportaram já ter experienciado alguma vez uma sensação de pânico, apresentaram valores médios de ansiedade habitual estatisticamente mais elevados, numa escala de 0 a 100, quando comparados com os que nunca tiveram episódios de pânico (54,1% vs 42,3%; $p=0,0041$) (Fig 9)

Valores médios de ansiedade habitual (0-100), em função de ter experiência previa de sensações de pânico



Figura 9. Valores médios de ansiedade habitual em função de experiência previa de pânico

Sendo os episódios de pânico habitualmente associados ao medo e desencadeados por estados de ansiedade, é expectável que quem já os experienciou no passado seja uma pessoa habitualmente mais predisposta à ansiedade.

De forma idêntica, quem reportou um elevado (elevado ou muito elevado) nível *de stress* nas atividades diárias, também apresentou valores médios de ansiedade habitual estatisticamente mais elevados, numa escala de 0 a 100, comparativamente aos que descreveram o stress como reduzido ou muito reduzido (60,0 *versus* 36,8; $p<0,0001$). (Fig 10)

Os resultados sugerem que os indivíduos mais suscetíveis a desenvolverem stress o sentem mais frequentemente nas suas atividades diárias e desenvolvem habitualmente níveis superiores de ansiedade.

Valores médios de ansiedade habitual (0-100), em função do nível de stress nas atividades diárias percebido



Figura 10. Valores médios de ansiedade habitual em função do *stress* nas atividades diárias

Na Fig 11 são apresentados os resultados, em percentagem relativa, dos motivos associados ao aumento de ansiedade, relacionados ao impacto da COVID-19, em que podemos enfatizar que o motivo apresentado em maior percentagem foi o da redução do convívio social (62,6%).



Figura 11. Motivos associados à ansiedade e COVID-19

A população em geral, mas mais particularmente os alunos universitários, estão muito habituados a interações sociais e podem ressentir-se com maiores ou menores consequências a confinamentos, em especial os que vivem sozinhos ou com um número muito pequeno de pessoas. Obviamente, nos dias de hoje, pode-se recorrer às redes sociais ou vídeo chamadas para encetar interações com outras pessoas, mas nunca é o mesmo que o convívio pessoal e o simples facto de se saber que não se pode circular livremente pode levar, com facilidade, a estados de frustração pelo impedimento de liberdade de circulação, e isso pode conduzir a estados de ansiedade.

Quanto às alternativas encontradas para lidar com a ansiedade, as respostas mostram que maioritariamente a solução encontrada foi o aconselhamento com amigos e familiares (45%) seguida de consulta de psicologia, como podemos ver no gráfico seguinte (Fig 12).

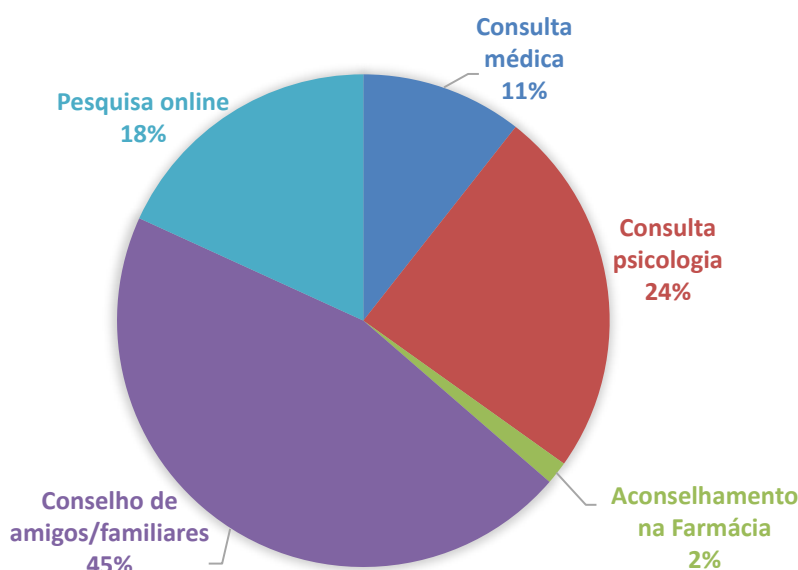


Figura 12. Soluções encontradas para lidar com a ansiedade

Estranhamente em 3ª opção temos a pesquisa *online* o que nos parece estranho por se tratar de uma população de estudantes universitários que deveriam ter a perceção que se encontram muitos artigos *online* sem qualquer garantia de confiança e pouco fidedignos. Mais estranho ainda é o recurso à consulta médica surgir como uma solução só usada por 11% dos inquiridos, talvez porque as restrições pandémicas inibiam o



acesso ao aconselhamento médico. O aconselhamento em farmácias foi utilizado por 2% dos alunos.

Na tabela 5 podemos ver os resultados das respostas acerca dos inquiridos terem, ou não, tomado medicamentos e/ou suplementos alimentares para a ansiedade, que classe de medicamentos, quem os tinha aconselhados a tomar suplementos alimentares e ainda, qual a importância que atribuem aos suplementos alimentares na saúde.

Pode verificar-se que 80,7% dos alunos não sentiram necessidade fazer medicação para a ansiedade e somente 19,3% tomaram medicamentos, sendo que 6 pessoas usaram ansiolíticos, 6 tomaram antidepressivos e os indutores do sono foram usados por 3 pessoas, conforme os dados da tabela 5.

Tabela 5 – Medicamentos e SA para a ansiedade consumidos no período COVID-19

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
No período da pandemia, sentiu necessidade de tomar medicamentos para a ansiedade?		
Não	67	80,7
Sim	16	19,3
Se Sim, quais?		
Ansiolíticos	6	7,2
Antidepressivos	6	7,2
Indutores de sono	3	3,6
Durante a pandemia, tomou suplementos alimentares?		
Não	52	62,6
Sim	31	37,4
Quais os motivos que o levaram a tomar suplementos alimentares durante a pandemia?		
Ansiedade	3	11,1
Agitação	0	0
Angústia	0	0
Energia	18	21,7
Imunidade	14	16,9
Saúde geral e bem-estar	14	16,9
Peso (aumentar ou diminuir)	3	3,6
Queda de cabelo	3	3,6
Nervos	3	3,6
Memória	14	16,9
Insónia ou dificuldade em dormir	2	2,4
Stress	6	7,2
Quem lhe recomendou o uso de suplementos alimentares?		
Médico	11	13,2
Farmacêutico	4	4,8
Assistente de Loja de Produtos Naturais	2	2,4
Familiares/amigos	11	13,2
Pesquisa online	2	2,4
Decisão própria	12	14,5
Como considera a importância dos suplementos alimentares na sua saúde?		
Muito importante	6	7,5
Importante	36	45,6
Indiferente	25	31,7
Nada importante	12	15,2

O consumo de suplementos alimentares durante a pandemia foi reportado por 37,4% da amostra (n=31/83). A Fig. 7 ilustra a distribuição das respostas em função de quem foi a principal fonte de aconselhamento para este consumo.

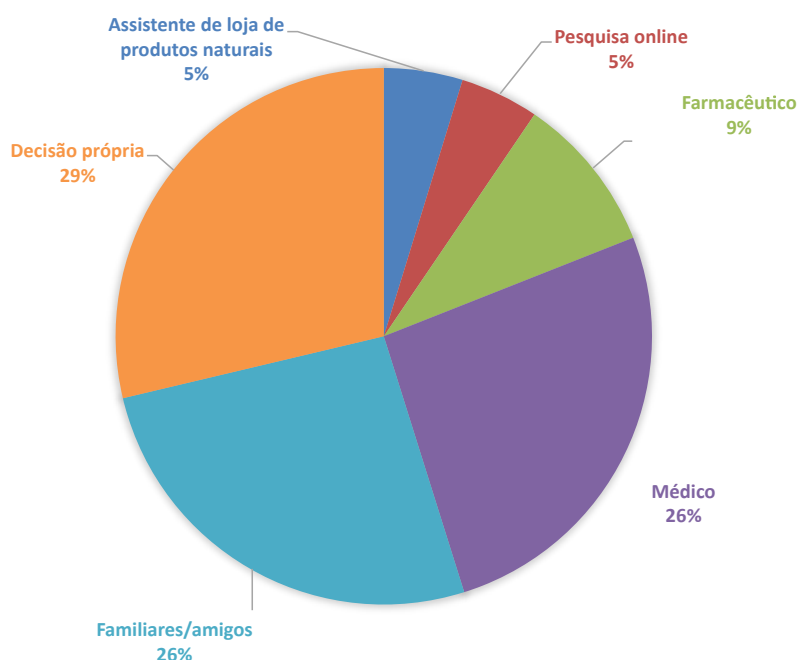


Figura 13. Fontes de aconselhamento para uso de suplementos alimentares

Neste caso a toma de suplementos alimentares mais expressiva foi por decisão própria, seguida por aconselhamento de familiares e amigos, 26% deveu-se a aconselhamento médico e com menores percentagens por aconselhamento farmacêutico, assistente de loja de produtos naturais e pesquisa *online*.

A “decisão própria” poderá ser uma boa opção desde que a própria pessoa tenha o conhecimento adequado do que está a tomar e de que modo pode confiar na eficácia e segurança do suplemento escolhido e, sobretudo, nas interações com medicação no caso de fazer uma medicação crónica.

O aconselhamento médico é um aconselhamento informado e com a vantagem de saber se a pessoa está a fazer alguma medicação.

O aconselhamento farmacêutico também é viável e os profissionais têm conhecimentos para o fazer, o que nem sempre acontece com os vendedores de lojas de produtos naturais e os familiares e amigos que aparece em 2º lugar.

O consumo de suplementos alimentares durante a pandemia, com objetivos diversos, foi reportado por 37,4% dos alunos e na fig. 14 estão identificadas as indicações reportadas, pelos respondentes, para terem recorrido à utilização de suplementos alimentares. Destaca-se, com 21,7%, os suplementos para aumentarem a energia, com valores de 16,9% os SA para a memória, saúde geral, bem-estar e imunidade. Suplementos para a ansiedade foram usados por 11,1% das pessoas, para o stress por 7,2% e para a dificuldade em dormir por 2,4%.

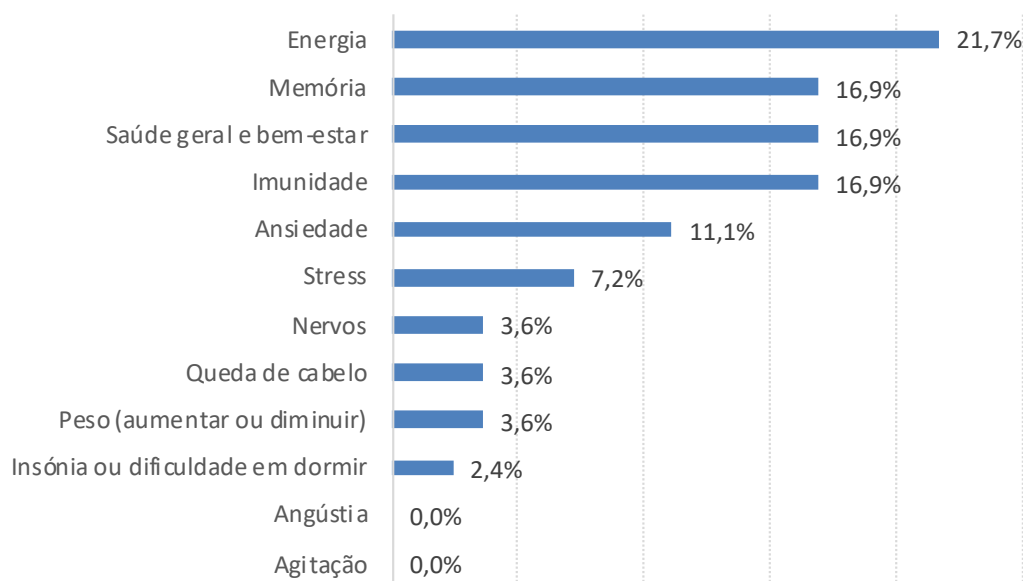


Figura 14. Classe de Suplementos Alimentares usados durante a pandemia

Em relação ao consumo de suplementos alimentares para a ansiedade durante a pandemia, interessa referir que apenas um número reduzido de indivíduos reportou este consumo (n=9/83; 10,8%).



As pessoas que reportaram ter usado SA durante a pandemia, para pelo menos uma condição associada à ansiedade, denotaram com mais frequência uma maior perceção da importância dos SA na sua saúde, do que os restantes ((n=8/41; 19,5%) *versus* (n=1/38; 2,6%)), diferença esta que é estatisticamente significativa (p=0,018).

Apesar da diferença não ser estatisticamente significativa (p=0,093), a proporção de pessoas com níveis de stress elevados ou muito elevados nas atividades habituais (62,6%, n=52/83), reportou mais frequentemente ter recorrido ao consumo de suplementos alimentares durante a pandemia (44,2%, n=23/52), comparativamente aos que têm níveis de stress reduzidos ou muito reduzidos (25,8%, n=8/31).

Mais de metade da amostra (53,1%; n=42/79) respondeu considerar os suplementos alimentares como importantes ou muito importantes para a sua saúde.

CONCLUSÕES

Os transtornos de ansiedade e depressão, são patologias que afetam grande parte da população mundial e têm vindo a piorar ao longo dos anos, embora se interliguem em algumas situações, uma pode aparecer sem a outra. Nos dois últimos anos de Pandemia COVID-19, que aconteceu mundialmente e de um modo transversal, criaram restrições associadas que trouxeram uma carga acrescida destes problemas.

O recurso terapêutico, medicação e psicoterapia tornaram-se mais difíceis por questões logísticas associadas a esta “nova” realidade e com isso os indivíduos tomaram as soluções nas suas próprias mãos recorrendo ao consumo de suplementos alimentares.

O acompanhamento nutricional e a fitoterapia sempre foram indicados como tratamentos coadjuvantes e em alguns casos, até são tratamentos centrais para os pacientes que apresentam reações adversas aos métodos tradicionais.

A saúde geral de um indivíduo está diretamente ligada à sua dieta, o que pode incluir a suplementação, (para que haja um aporte de nutrientes específico) havendo deste modo uma resposta benéfica no perfil de ansiedade e depressão, dentro de um acompanhamento multidisciplinar de profissionais de saúde.

Percebe-se que um atendimento humanizado e com uma visão singular de cada indivíduo, para compreender o momento específico da sua vida naquele instante, é um veículo de mudança em rumo à qualidade de vida. São igualmente indicadas as evidências de uma boa saúde do trato Gastrointestinal, sabendo que há uma relação direta entre a saúde da microbiota e a mental.

A utilização de suplementos alimentares, pode realmente ser uma boa solução e apesar das limitações metodológicas e de alguns resultados inconsistentes, existem ensaios que mostram uma redução de sintomas associados à ansiedade e depressão por meio de suplementos alimentares, como por exemplo, os probióticos. No entanto, caso o indivíduo esteja a tomar medicamentos, deve ter em conta as interações com mesmos, as quais podem ser farmacocinéticas, (modificando a absorção ou excreção do medicamento), ou farmacodinâmicas (com efeito sinérgico ou antagónico com o medicamento).

Um dos grupos que costumam demonstrar riscos de interação entre SA e medicamentos são as perturbações de ansiedade e depressão e daí a necessidade de uma comunicação honesta com o profissional de saúde, o seu paciente e vice-versa.

O questionário veio clarificar que cerca dois terços (63%) da amostra estudantil da Universidade de Lisboa, aumentou o seu nível de *stress* e que foi a ausência de convívio social o que mais os afetou, o que se adequa a este grupo específico, embora a incerteza associada ao momento vivido também tivesse sido um fator a considerar. Os seus níveis de ansiedade, numa escala de 0 a 100, foram maioritariamente elevados (51,2%), sendo que 62,6% tem *stress* elevado nas atividades diárias, 74,7% tiveram sensações de pânico e 63,9% sentiram forte impacto por causa das restrições e alterações impostas pela pandemia COVID. Estes resultados corroboram a pesquisa efetuada no estudo monográfico apresentado neste trabalho, em que outros alunos, nacionais e estrangeiros, relatam os mesmos sintomas e nível de ansiedade.

Ficou claro que os alunos que dependem financeiramente de terceiros, assim como os que tinham níveis de *stress* elevados nas atividades diárias, reportaram de forma estatisticamente significativa terem sentido um maior impacto das alterações decorrentes da pandemia, assim como os que tinham experiência prévia de sensação de pânico. Os resultados também sugerem que os indivíduos mais suscetíveis a desenvolver *stress*, também têm níveis superiores de ansiedade e sentem-no nas atividades diárias. Obviamente a obstrução do convívio social e o impedimento de livre circulação, levou a estados de frustração e conduziu a estados de ansiedade. Como alternativa encontrada para lidar com esta situação, recorreram maioritariamente ao aconselhamento familiar e à consulta de psicologia. O aparecimento da “pesquisa *online*” como 3ª opção de escolha, onde a fidedignidade é relativa, deveria levar-nos a considerar certas restrições no futuro, considerando que o acesso a consultas foi limitado. Tendo em conta a ansiedade relatada, 37,4% dos inquiridos assumiu ter consumido SA, por decisão própria, e 19,3% assumiu ter consumido medicamentos. Dos suplementos consumidos, a sua maioria foi para aumentar a energia, o sistema imunitário, a memória e a melhoria da saúde em geral. De notar que, para a ansiedade em específico, apenas 10,8% consumiram SA. Dos que usaram SA na pandemia, para pelo menos uma condição associada à ansiedade, estes denotaram uma maior perceção da importância dos SA na sua saúde (19,5%), em comparação com os restantes (2,6%), diferença esta que é estatisticamente significativa. Além disso foi notório que quem tem *stress* elevado também recorre mais a SA comparativamente com quem não tem. É importante notar que 53,1% consideraram os suplementos alimentares como importantes para a sua saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. Theorell T, Hammarström A, Aronsson G, Träskman Bendz L, Grape T, Hogstedt C, et al. A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. Vol. 15, BMC Public Health. BioMed Central Ltd.; 2015.
2. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;
3. Almeida JSP de. A saúde mental global, a depressão, a ansiedade e os comportamentos de risco nos estudantes do ensino superior: estudo de prevalência e correlação [Tese de Doutoramento]. [Lisboa]: Universidade Nova de Lisboa; 2014.
4. Heffner J, Vives ML, FeldmanHall O. Anxiety, gender, and social media consumption predict COVID-19 emotional distress. *Humanit Soc Sci Commun.* 2021 Dec 1;8(1).
5. Pereira M dantas, Oliveira LC, Costa CFT, Santos CKA. A Pandemia Covid-19,o isolamento social, consequencias na saude mental... *Research, Society and Development* [Internet]. 2020; Available from: <https://orcid.org/0000-0002-0260-7194>
6. WHO. Situation Report-56. 2020 Mar.
7. Husky MM, Kovess-Masfety V, Swendsen JD. Stress and anxiety among university students in France during Covid-19 mandatory confinement. *Compr Psychiatry.* 2020 Oct 1;102.
8. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Vol. 27, *Molecular Psychiatry.* Springer Nature; 2022. p. 281–95.
9. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus.* 2019 Dec 26;
10. Almeida A, Ricardo D. Consumo de suplementos aumenta em tempos de Covid-19. *DECO.* 2021 Sep 28;
11. Apóstolo J, Figueiredo M, Mendes A, Rodrigues M. Artigo Original Endereço para correspondência: Depressão, ansiedade e estresse em usuários de cuidados primários de saúde. *Revista Latino-Americana* [Internet]. 2011 Mar;1–6. Available from: www.eerp.usp.br/rlae
12. Costa BC, Azevedo GS dos S, Ferreira PHA, Rodrigues Almeida LM. Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: uma revisão integrativa. *REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE.* 2020 Dec 14;10(4):97–108.
13. Daniele P, Dias C, Alegre P. Efeito da suplementação de probióticos na depressão e ansiedade: Uma revisão sistemática [Graduação em Nutrição]. [Porto Alegre]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.

14. Walter V, Batista A, Meneses J, Alves MT, Brito RA, Cavalcante KP. O uso de próbióticos e simbióticos na redução dos sintomas da depressão e ansiedade ocasionado pela disbiose em idosos: Revisão de Literatura. In: Alimentos, Nutrição e Saúde. 2019.
15. Ramos E de C, Maciel K de S, Silva LCC da, Carvalho LMF de. Efeitos da disbiose e suplementação de probióticos na ansiedade. Saúde em Foco: Temas Contemporaneos. 2020;3(21):260–71.
16. Liu RT, L Walsh RF, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Science direct. 2019;1–38.
17. Zangrossi H, Graeff FG. Serotonin in anxiety and panic: Contributions of the elevated T-maze. Vol. 46, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2014. p. 397–406.
18. Winter J, Meyer M, Berger I, Royer M, Bianchi M, Kuffner K, et al. Chronic oxytocin-driven alternative splicing of Crfr2 α induces anxiety. Mol Psychiatry. 2021;
19. Vincent C, Gilabert-Juan J, Gibel-Russo R, Alvarez-Fischer D, Krebs MO, le Pen G, et al. Non-cell-autonomous OTX2 transcription factor regulates anxiety-related behavior in the mouse. Mol Psychiatry. 2021 Nov 1;26(11):6469–80.
20. Harvard medical school. The gut-brain connection. Harvard Health Puclishin. 2021 Apr 19;
21. Simon S. What's the gut microbiome got to do with depression. Verywell health [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2022 Jul 16]; Available from: <https://www.verywellhealth.com/depression-gut-microbiome-5219491>
22. Svoboda E. Gut's bacteria role in anxiety and depression: it's not just in your head. Discover magazine. 2020 Oct 4;
23. Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. Mol Psychiatry. 2016 Jun 1;21(6):797–805.
24. Souza D, Rocha N, Garcia P. Impacto da microbiota intestinal nos sintomas de ansiedade e depressão. Brasília; 2020 Dec.
25. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. Mol Psychiatry. 2021 Dec 1;26(12):7393–402.
26. Navarro-tapia E, Almeida-toledano L, Sebastiani G, Serra-delgado M, García-algar Ó, Andreu-fernández V. Effects of microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: Probiotics as novel therapeutic approaches. Int J Mol Sci. 2021 Mar 1;22(5):1–41.
27. Lopresti AL, Smith SJ, Metse AP, Foster T, Drummond PD. The Feasibility and Efficacy of a Brief Integrative Treatment for Adults With Depression and/or Anxiety: A Randomized Controlled Trial. J Evid Based Integr Med. 2020;25.

28. Anbari-Nogyni Z, Bidaki R, Madadzadeh F, Sangsefidi ZS, Fallahzadeh H, Karimi-Nazari E, et al. Relationship of zinc status with depression and anxiety among elderly population. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Jun 1;37:233–9.
29. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017.
30. Oliveira MR. Efeitos agudos e crônicos de suplementação com diferentes doses de vitamina A sobre parâmetros de estresse oxidativo e comportamentais em ratos. Porto Alegre; 2008.
31. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of a randomized controlled trials. Department of Psychiatry. 2019 Apr;65(2):74–80.
32. Aparecida E, de Andrade F, Sant’anna LC, de Castro Almeida N, Venturi I, José L, et al. L-Triptofano, ômega 3, magnésio e vitaminas do complexo B na diminuição dos sintomas de ansiedade L-Tryptophan, Omega 3, Magnesium and B Complex Vitamins in Reducing Anxiety Symptoms [Internet]. Vol. 12, *Id on Line Rev. Mult. Psic. V*. 2018. Available from: <http://idonline.emnuvens.com.br/id>
33. Bangratz M, Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, Guilbot A, Dubourdeaux M, et al. A preliminary assessment of a combination of rhodiola and saffron in the management of mild–moderate depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1821–9.
34. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1;18(6):503–8.
35. Laura A, Gomes J. Efeitos da suplementação com geleia real sobre os comportamentos do tipo ansiosos em camundongos adultos expostos a estresse crônico. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia; 2019.
36. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. Vol. 234, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 8496–508.
37. Lopes MDM, Capela JP. Estudo comparativo dos suplementos alimentares termogénicos contendo cafeína disponíveis em Portugal. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 2017;24–36.
38. Kalman DS, Feldman S, Feldman R, Schwartz HI, Krieger DR, Garrison R. Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: A pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 2008;7(1).
39. Wu GF, Ren S, Tang RY, Xu C, Zhou JQ, Lin SM, et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
40. Curran CP, Marczynski CA. Taurine, caffeine, and energy drinks: Reviewing the risks to the adolescent brain. Vol. 109, *Birth Defects Research*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1640–8.

41. França C, Biaginni M, Mudesto A, Alves E. Contribuições da psicologia e da nutrição para a mudança do comportamento alimentar [Internet]. Vol. 17. 2012 May. Available from: www.scielo.br/epsic
42. Rocha ACB da, Myva LMM, Almeida SG de. O papel da alimentação no tratamento do transtorno de ansiedade e depressão. *Research, Society and Development*. 2020 Sep 5;9(9):e724997890.
43. Pais-Ribeiro JL, Honrado A, Leal I. CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA ADAPTAÇÃO PORTUGUESA DAS ESCALAS DE ANSIEDADE, DEPRESSÃO E STRESS (EADS) DE 21 ITENS DE LOVIBOND E LOVIBOND. Vol. 5. 2004.
44. Impacto do Modelo Psicoterapêutico HBM na Perturbação de Ansiedade Generalizada Sociedade Portuguesa de Psicoterapia HBM. 2020.
45. Antunes A, Frاسquilho D, Azeredo-Lopes S, Neto D, Silva M, Cardoso G, et al. Disability and common mental disorders: Results from the World Mental Health Survey Initiative Portugal. *European Psychiatry*. 2018 Mar 1;49:56–61.
46. Nucleo de investigação HBM. Impacto do Modelo Psicoterapêutico HBM na Perturbação de Ansiedade Generalizada Sociedade Portuguesa de Psicoterapia HBM. Lisboa; 2020 Nov.
47. Obelar R. Avaliação psicológica nos transtornos de ansiedade: estudos Brasileiros [Pós graduação]. [Porto Alegre]: UFRGS ; 2016.
48. Herr RM, Barrech A, Riedel N, Gündel H, Angerer P, Li J. Long-term effectiveness of stress management at work: Effects of the changes in perceived stress reactivity on mental health and sleep problems seven years later. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Feb 3;15(2).
49. Crystina K, Pereira Lopes¹ S, Lene W, Resumo S. Transtorno de ansiedade. *Rev Inic Cient e Ext*. 2018 Jan;1(1):45–50.
50. Ramos RT. Lidar com a Ansiedade. *Revista de Medicina*. 2009;
51. Vasconcelos A, Costa C, Barbosa L. Do Transtorno de Ansiedade ao Câncer. *Rev SBPH*. 2008 Dec;1–21.
52. Mululo S, Menezes G, Fontenelle L, Versiani M. Eficácia do tratamento cognitivo e/ou comportamental para o transtorno de ansiedade social. *Revista Psiquiátrica*. 2009 Aug 4;31(3):177–86.
53. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb 1;8(2):130–40.
54. Yan L, Gan Y, Ding X, Wu J, Duan H. The relationship between perceived stress and emotional distress during the COVID-19 outbreak: Effects of boredom proneness and coping style. *J Anxiety Disord*. 2021 Jan 1;77.

55. Bemnowska M, Joško-Ochojska J. What causes depression in adults? *Polish Journal of Public Health*. 2015 Jun 1;125(2):116–20.
56. Schestatsky G, Mackinnon RA, Michels R, Buckley P, Schestatsky G. A entrevista psiquiátrica na prática clínica 2ª edição. *Revista Psiquiátrica, Artmed*, 2ª edição. 2007;29(3):337–8.
57. Choufani F. UNICEF alerta sobre impactos de longo prazo da pandemia na saúde mental das crianças. *ONU news*.
58. Antonelli P. Pandemia afetou desproporcionalmente saúde mental das mulheres. *Lusa*.
59. Mazza MG, de Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct 1;89:594–600.
60. Faria N. Trabalhadoras de limpeza: 22% sofreram ataques de pânico durante a pandemia [Internet]. *Público*. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://>
61. Puliafico A. Worried sick: fighting stress and anxiety in the midst of Covid-19. *Columbia University news* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2022 Jul 16]; Available from: <https://cuimc.columbia.edu/news/worried-sick-fighting-stress-and-anxiety-in-the-midst-of-covid-19>
62. McElroy E, Patalay P, Moltrecht B, Shevlin M, Shum A, Creswell C, et al. Demographic and health factors associated with pandemic anxiety in the context of COVID-19. *Br J Health Psychol*. 2020 Nov 1;25(4):934–44.
63. Kurcer MA, Erdogan Z, Cakir Kardes V. The effect of the COVID-19 pandemic on health anxiety and cyberchondria levels of university students. *Perspect Psychiatr Care*. 2022 Jan 1;58(1):132–40.
64. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of mental health issues on higher education students during COVID-19 pandemic: A systematic review and meta analysis. *Psychiatry Res*. 2021 Mar 9;301:1–20.
65. Werner AM, Tibubos AN, Mülder LM, Reichel JL, Schäfer M, Heller S, et al. The impact of lockdown stress and loneliness during the COVID-19 pandemic on mental health among university students in Germany. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
66. Dongol E, Shaker K, Abbas A, Assar A, Abdelraoof M, Saady E, et al. Sleep quality, stress level and COVID-19 in university students; the forgotten dimension. *Sleep Science*. 2022;15:347–54.
67. Savitsky B, Findling Y, Erel A, Hendel T. Anxiety and coping strategies among nursing students during the covid-19 pandemic. *Nurse Educ Pract*. 2020 Jul 1;46.
68. Oliveira E, Vasconcelos M, Maciel J, Almeida P, Neto F, Lima G, et al. "Não vou nada bem: saúde mental dos estudantes universitários no contexto da Covid-19. *Gestão e Desenvolvimento* [Internet]. 2022 Jan 30;30:113–35. Available from: <https://doi.org/10.34632/gestaoedesenvolvimento.2022.11321>

69. Allen R, Kannangara C, Vyas M, Carson J. European university students' mental health during Covid-19: Exploring attitudes towards Covid-19 and governmental response. *Current Psychology*. 2022;
70. Jehi T, Khan R, dos Santos H, Majzoub N. Effect of COVID-19 outbreak on anxiety among students of higher education; A review of literature. *Current Psychology*. 2022;
71. Heffner J, Vives ML, FeldmanHall O. Anxiety, gender, and social media consumption predict COVID-19 emotional distress. *Humanit Soc Sci Commun*. 2021 Dec 1;8(1).
72. de Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BWJH, Elders PJM, Heijboer AC, Smit JH, et al. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-Vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr*. 2015 Nov 19;15(1).
73. Aguiar A, Maia I, Duarte R, Pinto M. The other side of COVID-19: Preliminary results of a descriptive study on the COVID-19-related psychological impact and social determinants in Portugal residents. *J Affect Disord Rep*. 2022 Jan 1;7.
74. Nogueira D. Estudo indica aumento da sintomatologia depressiva e ansiosa. *Lusa*. 2022.
75. Wilder-Smith A, Freedman D. Isolation, quarantine, social distancing and community containment. 2020 Feb.
76. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. Toward a new definition of mental health. Vol. 14, *World Psychiatry*. 2015. p. 231–3.
77. Estudo Português mostra mudanças de hábitos alimentares no primeiro ano da pandemia [Internet]. *Revista Sábado*. 2021 [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.revistasabado.pt/estudo.portugues>
78. Shabbir MA, Mehak F, Khan ZM, Ahmed W, Haq SMAU, Khan MR, et al. Delving the role of nutritional psychiatry to mitigate the COVID-19 pandemic induced stress, anxiety and depression. Vol. 120, *Trends in Food Science and Technology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 25–35.
79. Liu C, Sun CK, Chang YC, Yang SY, Liu T, Yang CC. The impact of the fear of covid-19 on purchase behavior of dietary supplements: Integration of the theory of planned behavior and the protection motivation theory. *Sustainability (Switzerland)*. 2021 Nov 2;13(22).
80. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Sep 1;1428(1):112–28.
81. Marques A, Serôdio A. O papel do intestino no desenvolvimento da preferência do Sabor. *Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia*. 2021;1–25.
82. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. Vol. 39, *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd; 2016. p. 763–81.

83. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015 Apr 9;161(2):264–76.
84. Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, Jousilahti P, Ritchie SC, Tokolyi A, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nat Genet*. 2022 Feb 1;54(2):134–42.
85. França T. Interação Entre o eixo Microbiota-Intestino-Cérebro, dieta e transtornos de humor: uma revisão narrativa. Vitória, Pernambuco; 2019.
86. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus*. 2020 Aug 23;
87. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr 1;4(4):623–32.
88. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Vol. 266, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2020. p. 1–13.
89. Wilkowska A, Szałach ŁP, Cubała WJ. Gut Microbiota in Depression: A Focus on Ketamine. Vol. 15, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
90. Phillips GP. The Treatment of Melancholia. *Journal of Mental Science*. 1910;56:421–30.
91. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr 1;4(4):623–32.
92. Picchianti-Diamanti A, Rosado MM, D’Amelio R. Infectious agents and inflammation: The role of microbiota in autoimmune arthritis. Vol. 8, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
93. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, Kirkby KC, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55(1):29–34.
94. Kelly JR, Borre Y, O’ Brien C, Patterson E, el Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016 Nov 1;82:109–18.
95. Aly J, Engmann O. The Way to a Human’s Brain Goes Through Their Stomach: Dietary Factors in Major Depressive Disorder. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.
96. Włodarczyk A, Cubała WJ, Stawicki M. Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? Vol. 109, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2021.

97. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov;170(4):1179–88.
98. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2).
99. Bravo JA, Forsythe P, Chew M v., Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 20;108(38):16050–5.
100. Wang Z, Liu S, Xu X, Xiao Y, Yang M, Zhao X, et al. Gut Microbiota Associated With Effectiveness And Responsiveness to Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Improving Trait Anxiety. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 24;12.
101. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbes and depression: Still waiting for Godot. Vol. 79, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2019. p. 1–2.
102. D’Mello C, Swain MG. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: Implications for fatigue and mood disorders. Vol. 35, *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014. p. 9–20.
103. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 May 1;236(5):1671–85.
104. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022 Jul 20; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>
105. Lach G, Morais LH, Ramos Costa AP, Hoeller AA. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. Vol. 29, *Ciências da Saúde*. 2017.
106. Raizel R, Santini E, Kooper AM, Filho ADR. Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics consumption on the human organism. *Revista Ciência& Saúde* [Internet]. 2011 Jul;4(2):66–74. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/277119663>
107. Gomes De Sousa Araújo D, Fernandes De Vasconcelos LP, Bezerra AK, Lima S, De A, Martins M, et al. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. *Temas em saúde*. 2019;19(4):8–26.
108. Do M, Pesenti C, Magenis ML, Macan TP. Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas Modulation of gut microbiota in the treatment of neurological disorders. *Revista Inova Saúde, Criciúma*. 2019;9.

109. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:254–7.
110. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Vol. 15, *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC; 2018. p. 36–59.
111. Desai V, Kozyrskyj AL, Lau S, Sanni O, Dennett L, Walter J, et al. Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation to Improve Perinatal Mental Health in Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
112. Rajpoot M, Sharma AK, Sharma A, Gupta GK. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. Vol. 52, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2018. p. 1–8.
113. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin E v. Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends in Genetics*. 2004;20(7):292–9.
114. Vincent C, Gilabert-Juan J, Gibel-Russo R, Alvarez-Fischer D, Krebs MO, le Pen G, et al. Non-cell-autonomous OTX2 transcription factor regulates anxiety-related behavior in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2021 Nov 1;26(11):6469–80.
115. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. Vol. 1141, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2008. p. 105–30.
116. Schwabe L, Dickinson A, Wolf OT. Stress, Habits, and Drug Addiction: A Psychoneuroendocrinological Perspective. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;19(1):53–63.
117. Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: Focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 2;17(22):1–12.
118. Santiago L, Neto M, Miranda P, Rosendo I, Constantino L, Matias C, et al. O medicamento, a ansiedade e a depressão. *Acta Med Port [Internet]*. 2010 Jun 22;23:983–92. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
119. Miguel Santiago L, Massano Cardoso S. Consumidores de fármacos: o que pensam e o que sabem? *Rev Bras Med Fam e Com*. 2008 Apr;4(13):1–7.
120. Nascimento P. A alteração do consumo de antidepressivos e ansiolíticos com a pandemia Covid-19 [Tese de Mestrado]. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2021.
121. Rabeea SA, Merchant HA, Khan MU, Kow CS, Syed &, Hasan S. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]*. 2021 Mar 13;29:217–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00390-z>

122. Almandoz JP, Xie L, Schellinger JN, Mathew MS, Bismar N, Ofori A, et al. Substance use, mental health and weight-related behaviours during the COVID -19 pandemic in people with obesity . Clin Obes. 2021 Apr;11(2).
123. Rodriguez A. Cocktail mortal nas sombras da pandemia: ansiedade, confinamento e alprazolam. El Ciudadano.
124. Czeisler M, Rashon L, Petrosky E, Wiley JF, Christensen A, Rashid N, et al. Mental health, substance abuse and suicidal ideation. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2020 Aug 14;69(32):1–9. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_continuingEducation.html
125. Express scripts. America's State of Mind Infographic. Express scripts. 2020 Apr.
126. Ativan B. Anxiolytics Azapirones BuSpar * † Buspirone GAD Enhances the activity of serotonin. Washington; 2021 Dec.
127. Miranda J. Benzodiazepinas: usos e abusos. Revista Portuguesa de Clinica Geral. 2000;16:355–7.
128. Longo L, Johnson B. Addiction Part I. Benzodiazepines Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. Am Fam Physician. 2000;61(7):2121–8.
129. Ordem dos Psicólogos Portugueses. Evidência Científica sobre custo-efetividade de intervenções psicológicas em cuidados de saúde. Lisboa; 2011 Oct.
130. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 Jan;10:204512532097032.
131. Mendes A. Análise do consumo de Suplementos Alimentares no mercado português de farmácia comunitária: que relação benefício-risco? Porto; 2017.
132. EFSA. Food supplements. EFSA journal. 2018 May;
133. Durão C. Suplementos alimentares: legislar é suficiente? Compreender a dinâmica da gordura corporal na infância- o efeito medador dos padrões e comportamentos alimentares. Institute of Public Health, University of Porto [Internet]. 2008;14(2):77–87. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/319018939>
134. Borges N. Aspectos da segurança na suplementação de alimentos. Segurança e Qualidade Alimentar [Internet]. 2019 May [cited 2022 Jun 29];6:1–2. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/20514>
135. Vasconcelos F. SUPLEMENTOS ALIMENTARES. ASAE. 2021 Apr;(21):1–33.
136. Jakaria M, Azam S, Haque ME, Jo SH, Uddin MS, Kim IS, et al. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. Vol. 24, Redox Biology. Elsevier B.V.; 2019.

137. Masood A, Nadeem A, Mustafa SJ, O'Donnell JM. Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008 Aug;326(2):369–79.
138. Sarris J. Nutrients and herbal supplements for mental health. *Aust Prescr*. 2014 Jun;37(3):90–3.
139. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam A, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry*. 2012 Jul;54(3):244–7.
140. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *The BMJ*. 2022 Jan 26;376.
141. Schaad KA, Bukhari AS, Brooks DI, Kocher JD, Barringer ND. The relationship between vitamin D status and depression in a tactical athlete population. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019 Sep 10;16(1).
142. Motsinger S, Lazovich D, MacLehose RF, Torkelson CJ, Robien K. Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: The Iowa Women's Health Study. *Maturitas*. 2012 Mar;71(3):267–73.
143. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. Vol. 6, *Nutrients*. MDPI AG; 2014. p. 1501–18.
144. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. Vol. 114, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2021.
145. Kimball SM, Mirhosseini N, Rucklidge J. Database analysis of depression and anxiety in a community sample—response to a micronutrient intervention. *Nutrients*. 2018 Feb 1;10(2).
146. Lee HS, Chao HH, Huang WT, Chen S, Yang HY. Psychiatric disorders risk in patients with iron deficiency. *BMC Psychiatry*. 2020;20(216):1–9.
147. Winston D. *Adaptogens: Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief* [Internet]. 2nd ed. Simon and Schuster, editor. *Adaptogens: Herbs for strength, stamina and stress relief*. Rochester, Vermont: Inner traditions; 2019. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/200457671>
148. Ranjbar E, Shams J, Sabetkasaei M, M-Shirazi M, Rashidkhani B, Mostafavi A, et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. *Nutr Neurosci*. 2014 Feb;17(2):65–71.
149. Russo AJ. *Decreased Zinc and Increased Copper in Individuals with Anxiety*. *Nutrition and Metabolic Insights*. Warrenville: SAGE Publications; 2011 Jan. (1-5; vol. 4). Report No.: 4.

150. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B, et al. The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis.* 2017 Feb 1;32(1):97–103.
151. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. Vol. 36, *Trends in Neurosciences.* 2013. p. 305–12.
152. *Natural Medicines for Anxiety During COVID-19 Pandemic.* Natural Medicines. 2020.
153. Bruni O, Ferini-Strambi L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal remedies and their possible effect on the gabaergic system and sleep. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI AG; 2021. p. 1–13.
154. Keefe JR, McCarthy KS, Dinger U, Zilcha-Mano S, Barber JP. A meta-analytic review of psychodynamic therapies for anxiety disorders. Vol. 34, *Clinical Psychology Review.* Elsevier Inc.; 2014. p. 309–23.
155. Mohamed AAR, Galal AAA, Elewa YHA. Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Acta Histochem.* 2015 Sep 1;117(7):649–58.
156. Bhattacharya SK, Muruganandam A v. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: An experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(3):547–55.
157. Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Effects of *Ashwagandha* (Roots of *Withania somnifera*) on Neurodegenerative Diseases. Vol. 892, *Biol. Pharm. Bull.* 2014.
158. Panossian A, Wikman G. Evidence-Based Efficacy of Adaptogens in Fatigue, and Molecular Mechanisms Related to their Stress-Protective Activity. Vol. 4, *Current Clinical Pharmacology.* 2009.
159. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With *Ashwagandha* Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017 Jan 1;22(1):96–106.
160. Provino R. The role of adaptogens in stress management. *Australian Journal of Medical Herbalism.* 2010;22(2):1–10.
161. Gao L, Wu C, Liao Y, Wang J. Antidepressants effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Affect Disord.* 2020 Mar 15;265:99–103.
162. Dehghan M, Ghanbari A, Ghaedi Heidari F, Mangolian Shahrababaki P, Zakeri MA. Use of complementary and alternative medicine in general population during COVID-19 outbreak: A survey in Iran. *J Integr Med.* 2022 Jan 1;20(1):45–51.
163. Bystritsky A, Hovav S, Sherbourne C, Stein MB, Rose RD, Campbell-Sills L, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine in a Large Sample of Anxiety Patients. *Psychosomatics.* 2012 Jan 1;53(3):266–72.



164. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. Arch Psychiatr Nurs. 2015 Apr 1;29(2):102–7.
165. Costa BC, Azevedo GS dos S, Ferreira PHA, Rodrigues Almeida LM. Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: uma revisão integrativa. REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE. 2020 Dec 14;10(4):97–108.
166. Moses GM, McGuire TM. Drug interactions with complementary medicines. Aust Prescr. 2010;33(6):177–80.

Anexo I

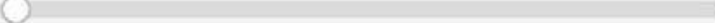
Perceção da população da Universidade de Lisboa sobre a Pandemia COVID-19 e a Ansiedade

1. Como classifica o seu grau de stress nas atividades diárias

- Muito reduzido
- Reduzido
- Elevado
- Muito elevado

2. Numa escala de 0 a 100, em que 0 é nada ansioso e 100 é a máxima ansiedade imaginável, como classifica os seus níveis de ansiedade habituais?

0 - nada ansioso 100 - máxima ansiedade imaginável



3. Como classifica o impacto das alterações provocadas pela COVID-19 nos seus níveis de ansiedade?

- Muito reduzido
- Reduzido
- Elevado
- Muito elevado

4. Caso **tenha** sentido impacto da COVID-19 nos seus níveis de ansiedade, assinale quais os principais motivos? (*assinale todas as opções consideradas aplicáveis*)

- Medo
- Insegurança / incerteza
- Afastamento dos familiares e amigos
- Conteúdo das notícias dos media
- Mortes associadas à doença
- Receio de contrair COVID-19
- Aulas online
- Insucesso escolar
- Redução do convívio social
- Alteração das rotinas
- Insegurança económica / laboral
- Qual?

5. Que soluções procurou para lidar com a ansiedade?

- Consulta médica
- Aconselhamento na Farmácia
- Conselho de amigos/famíliares
- Pesquisa online
- Qual?

6. No período da pandemia, sentiu necessidade de tomar medicamentos para ansiedade?

- Sim
- Não

7. Se **sim**, quais?

- Ansiolíticos
- Antidepressivos
- Indutores de sono
- Suplementos alimentares (produtos não sujeitos a receita médica)
- Qual?

8. Se se recordar do nome, pf indique:

9. Durante a pandemia, tomou **suplementos alimentares**?

(fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias, com efeito nutricional ou fisiológico no organismo)

- Sim
- Não

10. Quais os motivos que o levaram a tomar suplementos alimentares durante a pandemia?

- Ansiedade
- Energia
- Imunidade
- Saúde geral e bem-estar
- Peso (aumentar ou diminuir)
- Queda de cabelo
- Nervos
- Memória
- Insónia ou dificuldade em dormir
- Stress
- Qual?

11. Quem lhe recomendou o uso de suplementos alimentares?

- Médico
- Farmacêutico
- Assistente de Loja de Produtos Naturais
- Familiares/amigos
- Pesquisa online
- Decisão própria
- Qual?

12. Antes da pandemia, tomava suplementos alimentares?

- Sim
- Não

13. Como considera a importância dos suplementos alimentares na sua saúde?

- Nada importante
- Indiferente
- Importante
- Muito importante

Perceção da população da Universidade de Lisboa sobre a Pandemia
COVID-19 e a Ansiedade

Caraterização sócio-demográfica

14. Idade (*em anos*)

15. Sexo

- Feminino
- Masculino
- Prefiro não responder

16. Vive sozinho?

- Sim
- Não

17. O que descreve melhor a sua relação com a Universidade de Lisboa?

- Aluno
- Bolseiro
- Investigador
- Docente
- Funcionário

18. Vive deslocado(a) do seu local de residência habitual?

- Não
 Sim

19. Em que ano entrou para a faculdade?

20. Que ano de curso frequenta?

- 1º
 2º
 3º
 4º
 5º

21. Frequenta um curso da área da saúde?

- Sim
 Não

22. Regime de estudo

- Normal
 Trabalhador-estudante

23. Depende monetariamente de alguém?

- Sim
 Não