

Interface da má absorção da frutose e depressão: revisão sistemática da literatura

Interface between fructose malabsorption and depression: systematic review of the literature

¹ José Rodolfo dos Santos Júnior

¹ Natássia Campos Santa Cecília

¹ Nathália Alves Matheus

¹ Tatiane Souza Borba Cançado

¹ Thiago Fernandes Rodrigues

² Vera Lúcia Ângelo Andrade

³ Liubiana Arantes de Araújo

¹ Curso de Medicina da UNIFENAS-BH.

² Doutora em Patologia UFMG. Professora do Curso de Medicina da UNIFENAS-BH.

³ Doutora em Pediatria e Neuropediatria. Professora do Curso de Medicina da UNIFENAS- BH e da UFMG.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflitos de interesse.

RESUMO

O presente trabalho visa levantar dados presentes na literatura sobre a relação entre a má absorção da frutose e a depressão. Trata-se de revisão sistemática da literatura, de nove artigos publicados em inglês, espanhol e português, de 1998 a 2014. Os critérios de inclusão foram estudos com pacientes com ou sem má absorção da frutose ou que possuíam ou não sintomas depressivos, em todas as faixas etárias, de ambos os sexos e experimentos em animais. Os critérios de exclusão foram estudos em que outros fatores associados afetavam direta ou indiretamente no surgimento da depressão. Foram selecionados nove artigos, sendo dois de revisão, um transversal, cinco de coorte e um ensaio clínico. A qualidade metodológica foi avaliada pelo fator de impacto da revista onde o artigo foi publicado, além de analisar a qualidade de cada um pelo CASP e Strobe, avaliados via EQUATOR. Em oito estudos foram encontradas relação positiva entre a má absorção de frutose e o desenvolvimento de sintomas depressivos, em apenas um artigo, isto não foi encontrado. Conclui-se que a relação entre má absorção de frutose e depressão é ainda controversa na literatura, tal fato pode dever-se à falta de conhecimento por parte dos profissionais, com conseqüente falta de investigação da má absorção de frutose nos pacientes com depressão. Sendo assim, muitos casos não estão sendo diagnosticados. Este é o primeiro trabalho nacional que correlaciona sistematicamente má absorção de frutose e depressão. A literatura sobre o tema ainda é escassa.

Palavras-chave: Intolerância à Frutose. Frutose. Depressão.

ABSTRACT

The present study aims to clarify whether patients with poorly absorption of fructose are more susceptible to develop depression. It is a systematic review of literature using the descriptors of health, in BVS Salud and Medline database. Inclusion criteria: studies with patients with or without fructose malabsorption, and with or without depressive symptoms, in all age, groups of both sexes and animal studies. In English, Spanish and Portuguese. Exclusion criteria: studies whose focus was not the fructose malabsorption

affecting directly or indirectly in the emergence of depression. Nine articles were recovered, published in English between 1998 and 2014, two of them are reviews, one cross sectional study, five cohort and one clinical trial. The methodological quality was evaluated by the journal's impact factor where the article was published; in addition to analyzing the quality of each by the CASP and Strobe, evaluated by EQUATOR. One positive relation between fructose malabsorption and depression was found in eight studies except one. The relation between fructose malabsorption and depression is hardly implemented in clinical / gastroenterological practice; so many cases are not being diagnosed. Nowadays, the prevalence of depression is high and the etiology is multifactorial. This is the first national study that correlates systematically the fructose malabsorption and depression. New studies are needed for the diagnosis and therapy.

Key words: Fructose Intolerance. Fructose. Depression.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença incapacitante com distúrbios do humor que compromete a saúde física e limita a atividade dos indivíduos acometidos com duração de pelo menos duas semanas. Há uma redução no sistema de monoaminas, que representam um grupo de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e noradrenalina, sendo resultado de alterações na quantidade de neurotransmissores ou de seus receptores no sistema nervoso central¹. A depressão apresenta ainda alta prevalência e recorrência. Estudos mostram que 16% da população irá desenvolver esse tipo de depressão pelo menos uma vez na vida, sendo que os homens são menos afetados que as mulheres².

Atualmente a população está mais susceptível a estresses do dia a dia, devido principalmente à globalização, a qual exige atenção e dedicação diária. O estresse é um dos principais fatores ambientais que predis põem um indivíduo à depressão. Em cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial. Em pessoas deprimidas, o controle inibitório da atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) está comprometido. O hipocampo possui grande quantidade de receptores para glicocorticóides (GCs) que, quando ativados, inibem a atividade do eixo HPA, limitando a resposta ao estresse, onde também pode se tornar alvo para os efeitos deletérios do estresse o que gera um desequilíbrio no organismo³.

O estudo de coorte de Ledochowski et al⁴, registrou que pacientes, principalmente mulheres com deficiência na absorção de frutose, devido a problemas no sistema de transporte GLUT-5, podem apresentar sintomas de depressão. A frutose que não é absorvida acumula-se e se liga ao triptofano, formando então um complexo frutose-triptofano.

O triptofano é um precursor da serotonina e na sua ausência o ser humano pode desencadear sintomas depressivos⁵. Ledochowski et al⁶, em outro trabalho comprovaram este fato, mostrando aumento de sintomas depressivos em mulheres que apresentavam má absorção de frutose, por possuírem diminuição sérica de triptofano, mais prevalentes que na população geral.

Embora alguns estudos relatarem existir relação entre a má absorção de frutose e o surgimento da depressão, ainda não existe um consenso de como essa alteração pode desencadear o distúrbio depressivo. Considerando a ampla utilização da frutose na indústria alimentícia, a fim de alterar os sabores dos alimentos e diminuir os custos de processamento, estes carboidratos são consumidos em grande quantidade no dia a dia da população⁷. E somado ao fato da depressão ser uma comorbidade que afeta 3 a 8% da população geral¹, este tema torna-se muito relevante.

O presente trabalho visa levantar dados presentes na literatura sobre a relação entre a má absorção da frutose e a depressão.

MÉTODO

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa sistemática da bibliografia. Nesta perspectiva a proposta foi utilizada com o propósito de responder a pergunta que norteou o trabalho: Existe relação entre a má absorção da frutose e distúrbios depressivos? Para a criação dessa pergunta de pesquisa adotou-se o método PICO; onde P representa a população de crianças, adolescentes e adultos; I é a intervenção representada pela redução da dose da frutose na alimentação; C significa a comparação entre intolerância à frutose ou não; O relaciona-se com o desfecho estudado, que no caso é observar

se pessoas com má absorção de frutose têm maior prevalência da depressão em relação os pacientes que não possuem a má absorção. A partir da pergunta estruturada, foram identificados os descritores que constituíram a base de busca da evidência nas bases de dados: BVS *salud*, PubMed e PubMed Central (PMC). Essa busca ocorreu no primeiro trimestre de 2015. A revisão prosseguiu em novas etapas, a primeira etapa constituiu a busca de descritores, realizada através do site <http://decs.bvs.br> para obter os descritores dos elementos chave PICO. Os descritores formalizam a padronização/classificação da linguagem científica utilizada na indexação de áreas e subáreas do conhecimento. Tal procedimento visou facilitar a sistematização, busca e recuperação de artigos indexados em bases eletrônicas. Os descritores selecionados foram: intolerância à frutose, frutose e depressão. Estes foram combinados a partir da aplicação dos operadores booleanos, com o intuito de recuperar apenas os documentos que contenham os descritores selecionados na etapa um. Desta forma a estratégia de busca foi a seguinte combinação: fructose intolerance AND depression; fructose AND depression (Quadro 1).

Foi necessária a aplicação de filtros, devido a grande quantidade de artigos encontrados, a fim de determinar limites e otimizar a busca de artigos que potencialmente pudessem responder a pergunta norteadora desta revisão. Desta forma, optou-se por selecionar no BVS *salud* os filtros: idiomas, artigos da língua inglesa, espanhola e portuguesa. Os estudos do tipo relato de caso, ensaio clínico controlado, coorte, revisão da bibliografia e sistemática, editorial, estudo transversal, estudo de caso controle foram selecionados. No PubMed foram contemplados os artigos que o texto completo encontrava-se disponível para análise e que amostra da pesquisa incluísse seres humanos de ambos os sexos.

A seguir foram determinados critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos na pesquisa os estudos com pacientes com ou sem má absorção da frutose ou que possuíam ou não sintomas depressivos, artigos que pelo menos na introdução ou em outra parte do mesmo aprofundasse em frutose ou depressão, artigos em que o estudo foi realizado em crianças, jovens e adultos de ambos os sexos, além de experimentos em animais, além de artigos do ano 1998 a 2014. Foram excluídos estudos com outro tipo de desenho que não acordassem com os critérios de inclusão a seguir: cujos participantes fossem mulheres grávidas e estudos onde os

pacientes apresentavam outros transtornos mentais além da depressão. Os estudos identificados em cada base de dados foram organizados, sendo excluídas as referências duplicatas.

As estratégias de busca selecionadas foram subdivididas entre os pesquisadores, em três duplas. Dessa forma, cada subgrupo avaliou a sua estratégia nas bases de dados e elegeram os artigos significativos, com base na qualidade de cada artigo, sendo que foram analisados pelo CASP⁸ e Strobe⁹, avaliados via EQUATOR¹⁰. Realizou-se uma discussão entre todos os pesquisadores a cerca destes, e as discordâncias que eventualmente ocorreram foram sanadas.

Pretendeu-se encontrar nos artigos, estudos (ensaio clínico, coorte, caso-controle, transversal e outros) que indicassem e/ou comprovassem a má absorção da frutose podendo levar ao desenvolvimento de depressão.

RESULTADOS

Foram encontrados 1.153 artigos, incluindo as três bases de dados pesquisadas. Após aplicação de limites e dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados nove artigos para a análise. Como pode ser visto no Flow Chart (Figura 1).

Foram selecionados nove artigos que estabeleceram relação entre a má absorção de frutose e depressão. Todos foram publicados no idioma inglês entre os anos de 1998 e 2014. Sendo dois artigos de revisão, um transversal, cinco estudos observacionais do tipo coorte e um ensaio clínico. As populações estudadas são diferentes entre os artigos, pois em alguns foram utilizados adolescentes, já em outros adultos do sexo feminino ou masculino. Somando todas as populações encontrou-se um total de 290 pacientes, com uma média de 58 pessoas por artigo. No ensaio clínico foram utilizados 45 ratos machos e nos artigos de revisão não foram utilizadas pessoas. O Quadro 2 sumariza os resultados dos artigos analisados.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A frutose é um importante carboidrato encontrado no organismo humano e na maioria das plantas, tendo sido isolada pela primeira vez em 1847 a partir da cana-de-açúcar¹. Seu nome é originário da palavra latina *fructus*, já que as frutas são uma importante fonte de frutose¹¹. Esta é classificada como monossacarídeo de seis carbonos, também denominada cetohexose pela sua capacidade de

fornecer cetona quando hidrolisada. É sintetizada no organismo pela via do sorbitol através da glicose¹². O monossacarídeo está presente nos alimentos como frutose livre (dissacarídeo) com uma limitada absorção no intestino delgado, ou numa forma polimerizada (frutanos) que não é hidrolisada ou absorvida no intestino delgado¹³.

A absorção da frutose ocorre através de transporte facilitador, que apresenta capacidade reduzida, ou por meio do co-transporte dependente da glicose que é fator atenuante da má absorção¹². O transporte facilitador via epitélio intestinal é mediado através de da proteína GLUT-5, que depende de um gradiente de concentração epitelial e é específica para frutose pela sua alta afinidade. O GLUT-5 é considerado o transportador mais importante para a absorção de frutose. Portanto sua deficiência implicará numa ineficiente absorção desse carboidrato^{14,15}.

A frutose é encontrada cada vez mais na dieta ocidental, tanto como edulcorantes, como em suco de frutas¹². Estima-se que a ingestão de frutose média seja de 49 g/dia para a população americana¹⁶. No Brasil, segundo dados estatísticos disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, utilizando-se como fonte a Pesquisa de Orçamentos Familiares de 1995 a 1996, estima-se um consumo médio de 4,34 g/dia de frutose livre, originária de frutas, doces, hortaliças e outros vegetais¹¹.

Fernandez-Banhares em seu artigo de revisão analisou os sintomas durante o teste respiratório de hidrogênio a fim de estabelecer o diagnóstico de intolerância à frutose. Porém, o principal problema é a ausência de dados sobre a capacidade de absorção de frutose no intestino de pacientes saudáveis. Segundo esse autor, existem outros fatores que interferem nesse processo, como a quantidade de sorbitol e glicose, entre outros, além da variabilidade individual¹⁷.

No estudo de coorte de Vereza et al, a partir de uma amostra de 21 pacientes, foi encontrada prevalência de sintomas depressivos em 28,5% de jovens que apresentavam má absorção de carboidrato. Já em adolescentes que apresentaram depressão a prevalência de intolerância a açúcares foi de 71,42%. Neste estudo, o autor separou os entrevistados em dois grupos: o primeiro grupo apresentava origem gastrointestinal e o segundo origem psiquiátrica. Em ambos foram realizados alguns procedimentos e condutas. Após as medidas antropométricas, cada paciente respondeu um

questionário dietético sobre o consumo de produtos de derivados do leite. Posteriormente foram realizados exames bioquímicos séricos (como dosagem de proteínas totais, albumina, glicose, triptofano, entre outros), e teste respiratório de hidrogênio para detectar intolerância a frutose e lactose. Por fim os participantes responderam questionários sócio demográficos e de escala de depressão de Hamilton⁵.

Assim como no trabalho anterior, em outro estudo de coorte encontrou-se relação entre a má absorção de frutose e o desenvolvimento de sintomas depressivos. Por este motivo foi realizada mudança na dieta, com restrição de frutose e sorbitol durante quatro semanas. A pesquisa foi realizada com 53 pacientes (sendo 12 homens e 41 mulheres, com média de idade de 44.8 +/- 14.5) que através do teste respiratório foram diagnosticados com má absorção de frutose. Estes responderam o questionário de depressão de Beck. Realizaram uma dieta pobre em frutose, na qual foi evitado o uso de frutas frescas e secas, sucos de frutas, refrigerantes, mel, além de goma de mascar. Após quatro semanas de dieta os participantes responderam novamente ao questionário de Beck e foi encontrada uma redução de sintomas depressivos de 65,2% ($p < 0,0001$), principalmente em mulheres adultas⁴.

Em um ensaio clínico foi realizado um experimento feito com ratos albinos Sprague-Dawley machos e o uso de soluções de treinamento que consistiu em 8% de frutose e 0,2 % de sacarina de sódio aromatizado com 0,05% de uva sem açúcar ou cereja. Os ratos foram divididos em grupos que posteriormente estariam sob observação em uso das soluções e antagonistas dos receptores de dopamina (DA) do tipo um (D1) e do tipo dois (D2). Ao avaliar os diferentes regimes de treinamento, os ratos exibiram uma preferência significativa para o sabor doce da frutose. Em contrapartida, observou-se redução significativa do consumo e sabor da solução de frutose mediante uso dos antagonistas. Esse acontecimento indica que o antagonismo do receptor DA retarda a aquisição de sabor-preferência condicionado pelo sabor doce da frutose. Além disso, demonstrou-se que o antagonismo de receptores D2 levou ao bloqueio a preferência por sabor condicionada por autoestimulação hipotalâmica lateral. Ambos os receptores antagonistas obtiveram redução do consumo de doces, mas apenas o D1 bloqueou o desenvolvimento de preferência por

sabor doce, demonstrando a diferença entre os subtipos de receptor de dopamina em ação de reforço do gosto doce. Os resultados da experiência foram consistentes com a ideia de que antagonistas de receptores de dopamina reduziram as propriedades do sabor doce. A dopamina está envolvida no desempenho de algumas funções, incluindo o prazer. Portanto, o experimento demonstra que o bloqueio de D1 e D2 altera a sensação de prazer, que pode resultar em um aumento de sintomas depressivos¹⁸.

Ledochowski et al em um estudo de coorte com 55 pacientes, sendo 12 homens e 43 mulheres, mostrou que os indivíduos com má absorção de frutose (DeltaH₂ concentrações > 10 ppm após carga frutose) apresentaram uma pontuação significativamente maior no inventário de depressão de Beck, quando comparados com indivíduos absorventes normais frutose. Dos pacientes que participaram do estudo, 36 indivíduos foram classificados como portadores de má absorção de frutose e 19 como normais. A associação foi mais fidedigna no grupo de mulheres participantes do estudo, onde a má absorção de frutose pode desempenhar um papel no desenvolvimento de humor deprimido. O autor afirma que a má absorção de frutose deve ser considerada em pacientes com sintomas de depressão ou síndrome pré-menstrual. E indica, ainda, que o triptofano está envolvido na patogênese da depressão maior, devido ao nível baixo de serotonina plasmática¹⁹. Tal fato pode ser observado na Figura 2.

Em um estudo transversal foi descrito que a diminuição dos níveis de frutose no sangue leva a baixa de triptofano sérico (vide Figura 2), e que refletiu em sinais depressivos, principalmente em mulheres (p<0,026). A faixa etária das idades variou entre 17 a 81 anos entre os 111 participantes. Nenhuma delas apresentava sinais de síndrome do intestino irritável, doença crônica ou infecciosa, além de não fazerem o uso de medicamentos, exceto o contraceptivo oral. Para tanto, afirma que elas estão mais susceptíveis a depressão devido à ação do estrógeno. Porém, mais estudos são necessários para confirmar o papel do metabolismo do triptofano na má absorção de frutose. Este autor conclui que a má absorção de carboidratos deve ser pesquisada em pacientes com depressão, síndrome pré-menstrual e outras síndromes de deficiência à serotonina²⁰. Similarmente, em um artigo de revisão não sistemática foi evidenciado a importância da investigação de má absorção de outros açúcares

além da lactose. Entretanto há dados que mostram que pacientes mulheres com má absorção de frutose apresentam distúrbios gastrointestinais e distúrbios de humor. Uma associação com os níveis plasmáticos de triptofano foi discutido como um possível mecanismo para este¹⁴.

Em outro estudo de coorte de Ledochowski et al foi relatado semelhante resultado. Nesse trabalho foram pesquisados 50 indivíduos de ambos os sexos (16 homens e 34 mulheres) entre 16 e 72 anos de idade; que não apresentassem alterações nas fezes, distensão e cólicas abdominais, diarreia, constipação ou náusea, e que não fizessem uso de medicamentos. Os pacientes foram submetidos a um teste respiratório com H₂, medição de triptofano e aplicação de um questionário de depressão. Altos escores (12.30±7.16) no questionário de Beck foram encontrados em mulheres com má absorção de frutose, quando comparados com escores baixos (6.66 ± 5.50; p = 0.02) em mulheres que possuíam absorção normal da frutose. Também foi encontrada uma diminuição no nível plasmático de triptofano em pacientes com má absorção desse componente (p = 0,02). Quando os indivíduos foram divididos em dois grupos, por sexo, os escores de depressão de Beck foram maiores no sexo feminino. As concentrações plasmáticas de triptofano foram significativamente inferiores em pacientes com má absorção de frutose em relação àqueles com absorção normal⁶.

Em outro estudo de revisão não sistemática, foi analisado o mecanismo, a importância e eficiência dos transportadores de frutose no intestino delgado humano. A proteína GLUT-5 é responsável por transportar a frutose através da membrana apical das células intestinais e a proteína GLUT-2 transporta através da membrana basolateral. Porém, esta última não é bem demonstrada ainda em humanos. Afirmando que são necessários mais estudos acerca dos mecanismos de absorção da frutose para facilitar e melhorar a precisão diagnóstica em pacientes com má absorção de frutose e, assim, também influenciar diretrizes dietéticas para o consumo de frutose. Relatou-se também que a frutose na dieta tem sido fortemente associada à síndrome de resistência à insulina e a obesidade, além de citar a relação com a síndrome do intestino irritável, do intestino delgado sobre o crescimento bacteriano com a depressão¹².

Simren et al em estudo transversal relataram que testes de respiração de hidrogênio são amplamente utilizados para detectar a má absorção de frutose. O mesmo demonstrou que a capacidade

de absorção não foi relacionada à idade ou sexo. Os pacientes com absorção incompleta de frutose tinham significativamente mais sintomas graves após ingestão de frutose do que os indivíduos sem má absorção. Estes sintomas foram melhorados pela adição de sorbitol²¹.

Por fim, o estudo de coorte de Melchior C et al, informa que os pacientes (n=90, com média de idade de 44.3 +/- 1.7) que apresentaram má absorção de frutose eram mais em jovens e do sexo masculino. Todos eles portadores da síndrome do intestino irritável de acordo com os critérios de Roma III. Os níveis de transtornos do humor foram medidos a partir da escala de ansiedade e/ou depressão do hospital (HAD). Depois os pacientes realizaram o teste respiratório com 25 g de frutose e foram solicitados que seguissem uma dieta com restrição de frutose por 48 horas. Após isso, uma nova aplicação do teste respiratório foi realizada. A intolerância a frutose, em pacientes com altos níveis na escala HAD de depressão e ansiedade, não foi mais frequente (p=0,75) a de pacientes com níveis baixos. Visto que, dos 20 pacientes com má absorção de frutose, a média na escala de depressão foi de 5.3 +/- 0.8 e nos participantes sem má absorção de frutose (n=70) a média foi de 4.6 +/- 0.4, mostrando não haver uma diferença significativa entre os grupos²².

CONCLUSÕES

A relação entre má absorção de frutose e depressão praticamente não é aventada na prática clínica / gastroenterológica. Sendo assim, muitos casos não estão sendo diagnosticados. Atualmente, é comum em muitos alimentos industrializados a adição da frutose para deixar o sabor dos alimentos mais agradável e o consumo excessivo destes alimentos pode desencadear sintomas depressivos. É preciso evidenciar que a qualidade de vida do paciente também é prejudicada, não só pelos desconfortos abdominais e restrições alimentares, mas também pelo seu estado psicossocial e emocional. Destaca-se que a prevalência de depressão em nosso meio é elevada e de etiologia multifatorial, sendo que a correlação entre a má absorção de frutose e a depressão pode também ser atribuída ao acaso. A restrição alimentar seria intervenção simples nestes pacientes e que ao longo do tempo poderia trazer benefícios. É necessário, porém, mais estudos acerca do tema para uma conduta terapêutica precisa e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perito MES, Fortunato JJ. Marcadores Biológicos da Depressão: uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. *Revista Neurociências* 2012;20(4):597-603.
2. Bahls SC. Depression in childhood and adolescence: clinical features. *Jornal de Pediatria* 2002;78(5):359-66.
3. Joca SRL, Padovan CM, Guimarães FS. Estresse, depressão e hipocampo. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2003;25(2):46-51.
4. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and Sorbitol-reduced Diet Improves Mood and Gastrointestinal Disturbances in Fructose Malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1048-53.
5. Varea V, Carp JM, Puig C, Alda JA, Camacho E, Ormazabal A et al. Malabsorption of Carbohydrates and Depression in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(5):561-65.
6. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(4):367-71.
7. Hanover LM, White JS. Manufacturing composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5):724-32.
8. Hill A, Crowe S, Brice R, Burls A, Bradley P, Alabed S et al. Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Oxford. Disponível em: <http://media.wix.com/ugd/dded87_a02ff2e3445f4952992d5a96ca562576.pdf>. Acesso em: 14. mar. 2015.
9. Christen MC, Altman DG, Egger M, Gøtzsche PC, Pocock SJ, Vandembroucke JP et al. Strengthening of Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE). Switzerland. Disponível em: <http://www.strobement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf>. Acesso em: 15. mar. 2015.
10. Altman D, Groves T, Marušić A, Moher D, Ravaut P, Simera I. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR). Oxford. Disponível em: <<http://www.equator-network.org>>. Acesso em: 14. mar. 2015.
11. Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev Nutr* 2005;18(3):377-89.
12. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300(2):G202-G06.
13. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):349-63.

14. Born P. Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol* 2007;13(43):5687-91.

15. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 201;51(7):583-92.

16. Gaino NM, Silva MV. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. *Segr Alim Nutr* 2011;18(2):88-98.

17. Fernandez-Banhares F. Reliability of symptom analysis during carbohydrate hydrogen-breath tests. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(5):494-98.

18. Baker RM, Shan MJ, Sclafani A, Bodnar RJ. Dopamine D1 and D2 antagonists reduce the acquisition and expression of flavor preferences conditioned by fructose in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75(1):55-65.

19. Ledochowski M; Sperner-Unterweger B; Widner B; Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression. *Eur J Med Res* 1998;3(6):295-98.

20. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci* 2000;45(7):1255-59.

21. Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55(3):297-303.

22. Melchior C, Gourcerol G, De'chelotte P, Leroi AM, Ducrotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study. *United European Gastroenterol J* 2014;2(2):131-137.

Recebido em 18/06/2015
 Revisado em 10/07/2015
 Aceito em 15/07/2015

Endereço de correspondência:
 Nathália Alves Matheus
 Rua Abadessa Gertrudes Prado, 155/301 - Vila Paris
 Belo Horizonte- MG - CEP: 30380790
 Telefone: (31) 8425-6582
 Email: nathalia.alves00@gmail.com

Quadro 1 - Estratégias de busca e Bancos de Dados para a Revisão Sistemática: Má absorção da frutose e Depressão.

Estratégias	Medline (via PubMed)	Medline (via PMC)	BVS salud
fructose intolerance AND depression	4	230	121
fructose depression AND depression	424	—	374

QUADRO 2: Demonstração dos resultados da análise dos artigos envolvendo má absorção de frutose e depressão.

NOME DO ARTIGO	AUTOR	REVISTA/ FATOR DE IMPACTO	ANO DE PUBLIC.	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	QUALID. CASP/ STROBE	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	CONCLUSÕES DO ESTUDO
Malabsorption of carbohydrates and depression in children and adolescents.	Varea et al ⁵	<i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2,87	2005	COORTE	21 pacientes	67,4%**	Amostra pequena. Apenas dois pacientes apresentavam intolerância exclusiva à frutose. Estudo observacional, poderia ser um ensaio clínico.	Observou-se prevalência de sintomas depressivos em adolescentes com intolerância à carboidratos.
Fructose and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers	Ledochowski et al ⁴	<i>Scand J Gastroenterol</i> 2,32	2000	COORTE	53 pacientes	67,3%**	Amostra pequena. Estudo de coorte poderia ser um ensaio clínico.	Sintomas depressivos em pacientes com má absorção de frutose. Foram melhorados após uma dieta de quatro semanas sem frutose.
Dopamine D1 and D2 antagonists reduce the acquisition and expression of flavor-preferences conditioned by fructose in rats	Baker et al ¹⁸	<i>Pharmacol Biochem Behav</i> 2,77	2003	ENSAIO CLÍNICO	45 ratos machos	9/10*	Estudo experimental, não pode ser extrapolado para humanos.	Demonstra que o bloqueio de D1*** e D2**** altera a sensação de prazer, que pode significar um aumento de sintomas depressivos.
Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression.	Ledochowski et al ¹⁹	<i>Eur J Med Res</i> 1,40	1998	COORTE	53 pacientes	64,4%**	Amostra pequena. Estudo de coorte. Artigo antigo, mais de dez anos em que foi publicado.	Afirma haver relação entre má absorção de frutose e sintomas depressivos, como depressão maior e/ou síndrome pré-menstrual.
Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females	Ledochowski et al ²⁰	<i>Dig Dis Sci</i> 2,26	2000	TRANSVERSAL	111 pacientes	70%**	Baixo fator de impacto. Contempla outros monossacarídeos como a lactose.	A má absorção de frutose está relacionada com sinais de depressão, em mulheres. A faixa etária das idades variou entre 17 a 81 anos. Nenhuma delas apresentava sinais de síndrome do intestino irritável, doença crônica ou infecciosa, além de não fazerem o uso de medicamentos, exceto o contraceptivo oral.
Carbohydrate malabsorption in non-patients with non-specific abdominal complaints.	Born et al ¹⁴	<i>World J Gastroenterol</i> 2,43	2007	REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA	—	5/10*	Revisão da literatura.	Relata o papel dos transportadores (GLUT5), a patogênese, o diagnóstico, os sintomas e a terapia para pacientes com má absorção de frutose. A associação com os níveis de triptofano tem sido discutida.
Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan	Ledochowski et al ⁶	<i>Scand J Gastroenterol</i> 2,32	2001	COORTE	50 pacientes	85,3%**	Amostra pequena Estudo de coorte.	A má absorção de frutose foi associada com baixos níveis de triptofano, o que pode contribuir no desenvolvimento de sintomas depressivos.
Intestinal fructose transport and malabsorption in humans.	Jones HF ¹²	<i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> 3,74	2011	REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA	—	5/10*	Relata uma mínima comparação com a depressão. Não entrando mais em detalhes. Não é um estudo populacional. Cita que a má absorção de frutose leva a depressão. O artigo não discute sobre o tema.	Foca no mecanismo de transporte da frutose no intestino delgado, explicando o papel do GLUT5.
Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study	Melchior C et al ²²	<i>United European Gastroenterol J</i>	2014	COORTE	90 pacientes	79,9%**	Relata uma mínima comparação com a depressão. Não entrando mais em detalhes. Estudo de coorte.	Relata que níveis de depressão através da escala de ansiedade e/ou depressão do hospital (HAD) não foram maiores em pacientes com intolerância a frutose.

*Avaliação através do CASP ** Avaliação através do STROBE ***D1 Receptor dopaminérgico do tipo 1 ****D2 Receptor dopaminérgico do tipo 2

Figura 1 - Flow Chart descrevendo a seleção de artigos pelo estudo que relacionam a má absorção de frutose com a depressão

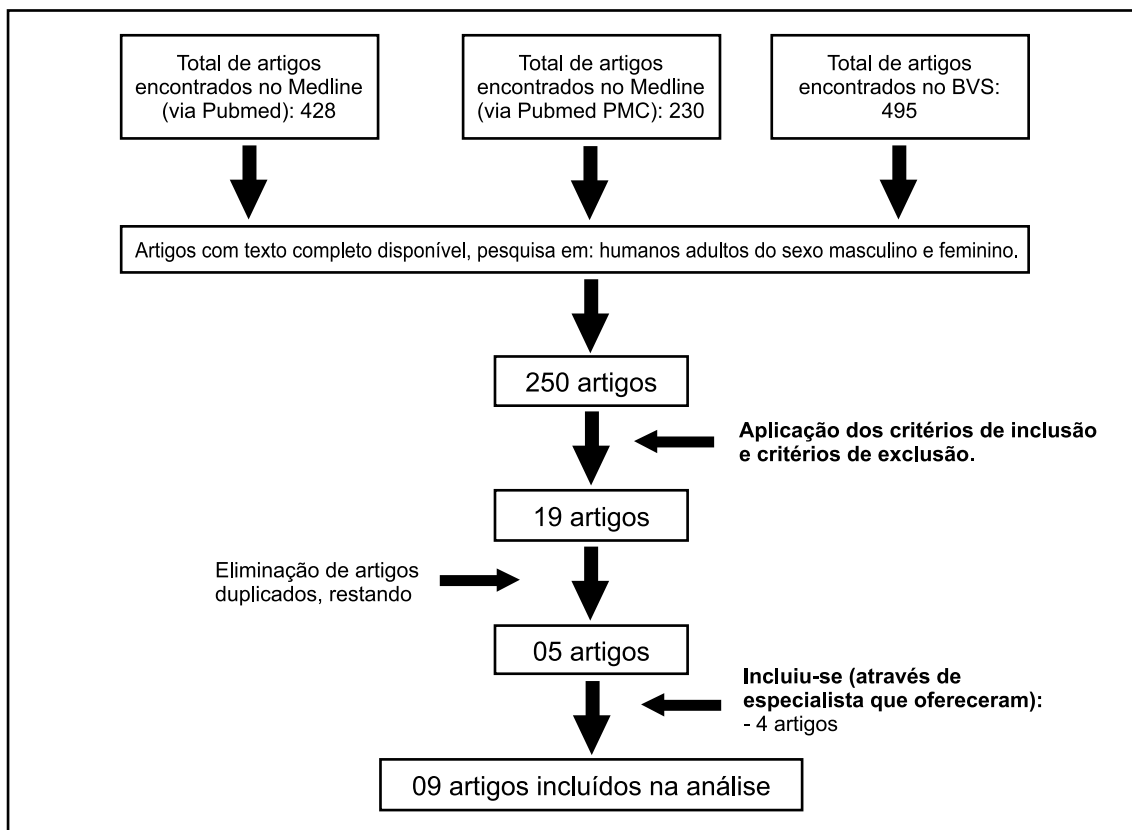
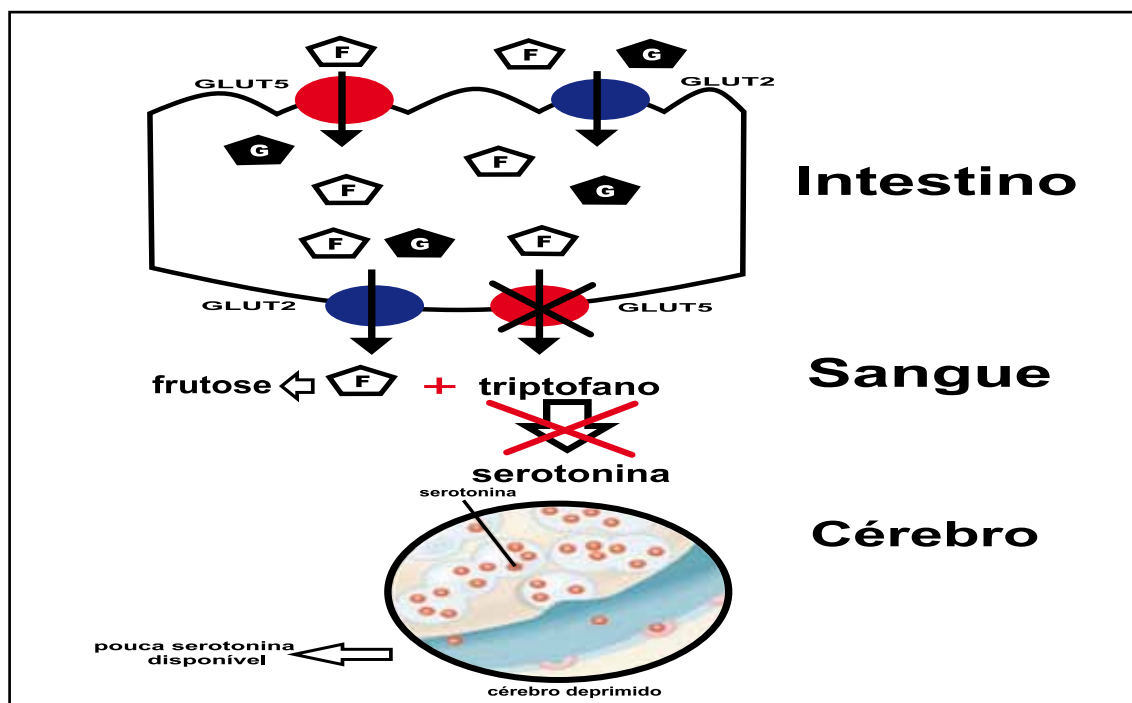


Figura 2 - Esquema explicativo da relação entre má absorção de frutose e a produção de serotonina.



Fonte: Modificado de <http://www.lersaude.com.br/depressao-o-grande-desafio-contemporaneo/>.