

Mestrado Integrado em Medicina

O impacto da dieta vegetariana e vegan na saúde mental

Catarina Pais Pereira

M

2023

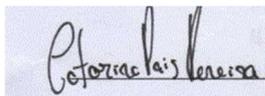


ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O impacto da dieta vegetariana e vegan na saúde mental

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Aluno: Catarina Pais Pereira



Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: catarinapaisp@hotmail.com

Orientador: Ana Maria Cerqueira Barbosa

Assinado por: ANA MARIA CERQUEIRA BARBOSA

Num. de Identificação: 03821243
Data: 2023.05.24 09:02:47+01'00'



Hospital Magalhães Lemos, EPE, Serviço de Intervenção Intensiva

Endereço eletrónico: anacerqueira@hmlemos.min-saude.pt

Coorientador: Liliana Correia de Castro

Assinado por: LILIANA CORREIA DE CASTRO

Num. de Identificação: 11778923
Data: 2023.05.24 11:13:45 +0100



Assistente de Psiquiatria no Hospital de Magalhães Lemos, EPE, Serviço de Internamento B

Afiliação: Professora Auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: lilianacorreiadecastro@gmail.com

Porto, 24 de maio, de 2023

Dedicatória

À minha mãe.

Resumo

Introdução: Os motivos que levam ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas ainda não estão completamente compreendidos, sendo doenças multifatoriais com uma interação complexa entre questões sociais, psicológicas e biológicas (WHO, 2017), entre as quais a dieta. As dietas vegetarianas incluem uma vasta gama de práticas alimentares heterogêneas na composição e com restrições variáveis que, na prática, são tradicionalmente conhecidas por excluírem os alimentos de origem animal. De facto, a dieta vegetariana tem sido associada a um estilo de vida saudável e natural, com inúmeras vantagens a nível da saúde, já que ao conhecimento atual da ciência, a carne processada é considerada um cancerígeno tipo I, equivalente ao tabaco e os laticínios potentes inflamatórios e oxidantes. No entanto, a dieta vegetariana poderá trazer outros outcomes desfavoráveis, já que certas vitaminas e elementos essenciais poderão estar em quantidade inferior à desejada para um normal funcionamento do organismo, tal é o caso da vitamina B12. Estudos mostram que a ausência de vitamina B12 diminui os níveis de dopamina e serotonina, o que por sua vez pode aumentar os níveis de cortisol e consequentemente de radicais livres no organismo. Além da dieta em si, o estilo de vida e outros fatores demográficos dos adeptos desta dieta, poderão estar relacionados com os outcomes que se querem averiguar com este estudo. Assim, é pretendido concluir em que medida e de que forma uma dieta vegetariana ou vegan pode afetar a função neuronal, hormonal e a plasticidade sináptica de um indivíduo, com ênfase nos outcomes psiquiátricos.

Objetivos: Rever e analisar de forma sistemática a informação existente na literatura científica, atualmente disponível, acerca dos efeitos das dietas vegetarianas na saúde mental e discutir os problemas relacionados com os défices de nutrientes a elas associados, de forma a poder estabelecer recomendações que façam desta dieta, uma dieta saudável.

Metodologia: Usando duas bases de dados (PubMed e ProQuest): <https://www.proquest.com/> e <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> pretende-se realizar uma pesquisa bibliográfica, limitando a publicações compreendidas entre 2012 e 2022, utilizando os termos “vegetarian diet AND psychiatric disorders” e “vegetarian diet AND mental health” nas bases de dados supracitadas. Pretende-se, ainda, limitar a pesquisa a: Humans, English, Portuguese, Spanish. Porém, poderá

ser necessário pesquisar outros artigos ou fontes, para além destas bases de dados, que surjam citados num dos artigos lidos ou indicado por outrem.

Desenvolvimento: Diversos processos podem explicar o impacto do vegetarianismo na saúde mental. A nível biológico, o estado nutricional que resulta da dieta vegetariana pode afetar a função neuronal e a plasticidade sináptica que por sua vez influenciam processos cerebrais relevantes para o início e manutenção de diversas patologias mentais. O possível efeito protetor das dietas vegetarianas e vegans é atribuído a uma maior ingestão de fibras e gorduras polinsaturadas e a uma menor ingestão de gorduras saturadas, o que resulta num baixo nível de inflamação no organismo. Além disso, vegetarianos e vegans geralmente relatam níveis mais altos de atividade física e níveis baixos de ingestão de álcool e consumo de tabaco, o que é indicativo de um estilo de vida mais saudável. No entanto, os défices nutricionais, muito associados a dietas restritivas, tornam a dieta vegetariana como um fator de risco para o surgimento de doenças mentais. Os micronutrientes de preocupação especial para o vegan incluem as vitaminas B12 e D, o cálcio e os ácidos gordos polinsaturados ómega-3. Em alguns casos, o status de ferro e zinco dos vegans também pode ser motivo de preocupação devido à biodisponibilidade limitada desses minerais. No geral, a literatura científica que examina a relação entre o consumo ou evitação de carne e a saúde psicológica, varia substancialmente tanto no rigor quanto na validade da interpretação.

Conclusão: Os estudos com maior qualidade corroboram a hipótese de que em contraste com a saúde física, uma dieta vegetariana não está associada a melhor saúde mental, nomeadamente no que diz respeito à depressão, ansiedade, automutilação e suicídio. Além das limitações no design dos estudos, tal se pode dever a outros motivos, como personalidade, défices nutricionais e fatores sociais e/ou ambientais. Por outro lado, no que diz respeito ao surgimento de demência e distúrbios alimentares, a dieta vegetariana parece ser protetora. No entanto, nenhuma interferência causal deve ser inferida, já que há carência de ensaios rigorosos que o permitam fazer. Assim, antes que qualquer conclusão seja tirada, são necessários ensaios clínicos bem projetados. Também é recomendado que seja acedido o estado nutricional dos participantes antes, durante e após o estudo, e que sejam examinadas com maior rigor as dietas, os fatores de confundimento e os motivos que levam o indivíduo a adotar uma dieta vegetariana (altruísmo vs. Saúde vs. Motivos financeiros).

Termos-chave: Veganismo, vegetarianismo, dieta vegan, doenças psiquiátricas, ansiedade, depressão, demência, psicose

Abstract

Introduction: The reasons that lead to the development of psychiatric diseases are not yet fully understood, being multifactorial diseases with a complex interaction between social, psychological and biological issues (WHO, 2017), including diet. Vegetarian diets are traditionally known for excluding foods of animal origin and they include a wide range of dietary practices that are heterogeneous in composition, with variable restrictions. In fact, the vegetarian diet has been associated with a healthy and natural lifestyle, with numerous health benefits, since according to current scientific knowledge, processed meat is considered a type I carcinogen, equivalent to tobacco and dairy products are potent inflammatory and oxidizing agents. However, the vegetarian diet may bring other unfavorable outcomes, as certain vitamins and essential elements may be in lesser amounts than desired for the normal functioning of the organism, such is the case of vitamin B12. Studies show that the absence of vitamin B12 decreases dopamine and serotonin levels, which in turn can increase cortisol levels and consequently free radicals in the body. In addition to the diet itself, the lifestyle and other demographic factors of the followers of this diet may be related to the outcomes that we intend to investigate with this study. Thus, what we intend to conclude is to what extent and in what way a vegetarian or vegan diet can affect the neuronal and hormonal function and the sympathetic plasticity of an individual, with emphasis on psychiatric outcomes.

Objetives: The objective is to do a systematically review and analyze existing information in the scientific literature, currently available, about the effects of vegetarian diets on mental health and discuss problems related to nutrient deficits associated with them, in order to be able to establish recommendations that make this diet, a healthy diet.

Methods: Using two databases (PubMed and ProQuest) I intend to carry out a bibliographical research, limiting it to publications between 2012 and 2022, using the terms “vegetarian diet AND psychiatric disorders” and “vegetarian diet AND mental health” in the aforementioned databases. I also intend to limit the search to: Humans, English, Portuguese, Spanish. It may also be necessary to search for other articles or sources, in addition to these databases.

Development: Several processes can explain the impact of vegetarianism on mental health. At the biological level, the nutritional status that results from a

vegetarian diet can affect neuronal function and synaptic plasticity, which in turn influence brain processes that are relevant to the initiation and maintenance of various mental pathologies. The possible protective effect of vegetarian and vegan diets is attributed to a higher intake of fiber and polyunsaturated fats and a lower intake of saturated fats, which results in a lower level of inflammation in the body. Furthermore, vegetarians and vegans generally report higher levels of physical activity and lower levels of alcohol intake and tobacco consumption, which is indicative of a healthier lifestyle. However, nutritional deficits are closely associated with restrictive diets, making the vegetarian diet a risk factor for the onset of mental illness. Micronutrients of special concern to the vegan include vitamins B12 and D, calcium and omega-3 polyunsaturated fatty acids. In some cases, the iron and zinc status of vegans can cause concern due to the limited bioavailability of these minerals. Overall, the scientific literature examining the relationship between meat consumption or avoidance and psychological health varies substantially in both the rigor and validity of interpretation.

Conclusion: Higher quality studies support the hypothesis that, in contrast to physical health, a vegetarian diet is not associated with better mental health, particularly regarding depression, anxiety, self-harm and suicide. In addition to limitations in the study design, this may be due to other reasons, such as personality, nutritional deficits and social and/or environmental factors. On the other hand, regarding the onset of dementia and eating disorders, the vegetarian diet appears to be protective. However, no causal interference should be inferred, as there is a lack of rigorous studies that allow this to be done. Thus, before any conclusions can be drawn, well-designed clinical trials are needed. It is also recommended assessment of the participants nutritional status, before, during and after the trial.

Keywords: Veganism, vegetarianism, vegan diet, psychiatric disorders, anxiety, depression, dementia, psychosis

Lista de abreviaturas

Ácido alfa linolénico (ALA)

Ácido araquidónico (AA)

Ácido docosahexaenóico (DHA)

Ácido eicosapentaenóico (EPA)

Ácidos gordos polinsaturados ómega 3 (AGn-3)

Ácidos gordos polinsaturados ómega 6 (AGn-6)

Espécies Reativas de Oxigénio (EROs)

Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

Índice de massa corporal (IMC)

Interleucina 6 (IL-6)

N-óxido de trimetilamina (TMAO)

Prostaglandina E2 (PGE2)

Proteína C reativa (PCR)

Sistema nervoso central (SNC)

Índice

1. Introdução	1
2. Vegetarianismo e regimes alimentares relacionados	1
3. Dieta vegetariana e distúrbios psiquiátricos - Limitações no design dos estudos.....	3
4. Depressão e ansiedade	5
4.1. Automutilação e suicídio	8
4.2. Demência.....	11
4.3. Distúrbios alimentares	12
4.4. Delirium	13
4.5. Perturbação bipolar	14
4.6. Discussão	14
5. Nutrientes, dieta vegetariana e saúde mental.....	16
6. Fisiopatologia - Dieta e saúde mental	22
7. Conclusão	25

1. Introdução

Ainda antes da Era Moderna, o vegetarianismo já existia, por razões que se prendiam com a religião e ética. No entanto, desde o final do Século XIX e início do Século XX observa-se um número crescente de adeptos deste tipo de dieta, por razões de saúde e ambientais¹. Isto deve-se ao facto de o conhecimento acerca do impacto da nutrição na saúde ter aumentado consideravelmente durante este período¹.

Porém, nas últimas décadas, os estudos acerca da abstinência da carne na alimentação e o seu impacto na saúde têm-se tornado contraditórios¹. Enquanto alguns estudos sugerem que a população vegetariana possui uma sobrevida maior comparativamente ao resto da população, grande parte da evidência existente conclui que os benefícios não estão relacionados com a dieta per se, mas com o estilo de vida que esta população normalmente adquire, nomeadamente a prática de exercício físico, a abstinência de álcool, drogas e tabaco¹. Além disso, estudos recentes mostram mesmo um impacto negativo da dieta vegetariana e vegan na saúde, aumentando ainda mais a ausência de conformidade científica¹.

A ênfase de muitas destas publicações são as doenças orgânicas, mas, dado o aumento global de distúrbios psiquiátricos aliado ao incremento da prática do vegetarianismo, muitos investigadores constataram ser necessário esclarecer a relação entre abstenção de carne e saúde mental e, por tal, na última década surgiu evidência científica cujo objetivo foi relacionar a ausência de proteína animal na alimentação com a patologia mental¹.

Dada a natureza inconsistente e contraditória da pesquisa existente, o objetivo desta revisão bibliográfica é identificar formalmente, mas de forma concisa, os resultados, pontos fortes, limitações e falhas na literatura científica sobre a relação entre o consumo ou evitação de carne e saúde mental.

2. Vegetarianismo e regimes alimentares relacionados

Três grandes motivações para que um indivíduo adira a uma dieta vegetariana foram encontradas: (1) sustentabilidade, (2) benefícios para a saúde e (3) bem-estar-animal².

Enquanto em países como a Índia existe uma alta prevalência de vegetarianos (35%) por motivos culturais e religiosos, a prevalência nos países ocidentais é muito inferior. Estima-se que cerca de 3% da população nos Estados Unidos da América e

no Reino Unido seja vegetariana³. Os estudos analisados no âmbito deste artigo de revisão mostram prevalências semelhantes às dos Estados Unidos da América e Reino Unido, obtidas a partir das amostras populacionais estudadas.

O vegetarianismo diz respeito a uma vasta gama de práticas alimentares, heterogêneas na composição e com restrições variáveis. Na prática, as dietas vegetarianas são tradicionalmente conhecidas por excluírem alimentos de origem animal. Os cereais, frutos, vegetais, legumes, frutos secos e sementes são a base de uma dieta vegetariana, associados ou não a produtos de origem animal, como os ovos e laticínios⁴. Não existe uma definição consistente de vegetarianismo. Contudo, os investigadores frequentemente classificam os indivíduos de acordo com os alimentos de origem animal que estes incluem ou não na sua dieta⁴⁻⁶.

Os lacto-ovo-vegetarianos e lactovegetarianos constituem os dois maiores grupos. Ambos excluem da alimentação a carne vermelha e branca, peixe e outros animais marinhos. Os lactovegetarianos excluem ainda os ovos. Por sua vez, os lacto-ovo-vegetarianos ingerem produtos de origem animal, nomeadamente leite e os seus derivados, assim como ovos^{1,4,7}.

A dieta vegan exclui todos os produtos de origem animal, como o leite, derivados do leite, ovos e nalguns casos o mel e a gelatina de origem animal. Além disso, não usam produtos derivados de animais, como é o caso da pele, cosméticos e produtos de higiene. Também não participam em eventos onde consideram haver exploração animal, como circos e jardins zoológicos¹.

Outros termos menos frequentes, usados para definir regimes alimentares são os “pescovegetarianos” que consomem peixe, mas não carne; os “Flexitarianos” ou “omnívoros ocasionais” que têm predominantemente uma dieta à base de fruta, legumes e vegetais, mas esporadicamente podem ingerir alimentos de origem animal, como carne; e os “semi-vegetarianos” que ingerem apenas carne branca^{1,5,7}.

Existem ainda outras dietas mais raras, como o frutuirismo, que se baseia exclusivamente na ingestão de frutos crus, frutos secos, sementes e outros alimentos que possam ser recolhidos das plantas sem prejuízo das mesmas; e o vegetarianismo Su, praticado pelos Budas na China, que exclui todos os produtos de origem animal, assim como os vegetais da família Allium, como são as cebolas, alho, alho francês e cebolinho⁴.

É por isso importante distinguir diferentes subgrupos de vegetarianos de maneira a que os diferentes estudos tenham em conta possíveis défices nutricionais, já que definições inconsistentes para caracterizar o vegetarianismo levam a erros e a resultados contraditórios.

3. Dieta vegetariana e distúrbios psiquiátricos - Limitações no design dos estudos

As dietas vegetarianas têm sido associadas à diminuição do risco de doenças crónicas, como é o caso de vários cancros e doenças cardiovasculares, assim como dos seus fatores de risco, nomeadamente diabetes melitos tipo 2, obesidade e HTA^{5,8-11}, levantando-se a questão se este benefício se estenderá à saúde mental.

Mais uma vez, os estudos são fortemente contraditórios e, conseqüentemente, este debate e o crescente número de conclusões que contrastam e entram em antagonismo, representam um desafio para os médicos na formulação de recomendações de saúde pública.

A literatura tenta entender estas contradições e sugere que, as mesmas, podem ser explicadas por inúmeros fatores, nomeadamente pela estratégia de recrutamento e amostragem, pela falta de veracidade no que é reportado e pela ausência do uso de protocolos e escalas validadas que meçam a exposição e os diferentes outcomes¹.

Um fator de confundimento importante é a definição e caracterização dos vegetarianos que participam nos estudos¹. Por exemplo, o termo “vegetariano” pode ser usado para caracterizar um individuo que apenas não ingere carne vermelha, que apenas não ingere carne vermelha e branca, ou que simplesmente tem uma alimentação rica em vegetais e legumes, porém, sem exclusão total de proteína animal.

Além da classificação inconsistente de vegetarianos nos diferentes estudos, existe limitação e falta de uniformização na obtenção dos outcomes psiquiátricos¹. Por exemplo, a OMS define a saúde mental como “*um estado de bem-estar no qual cada indivíduo atinge o seu próprio potencial, pode lidar com o stress normal da vida, pode trabalhar de forma produtiva e frutífera e é capaz de contribuir para ela ou para a sua comunidade*” (OMS 2019)¹². Esta ampla caracterização de saúde mental é extremamente difícil de aplicar na prática e, enquanto alguns autores medem os seus outcomes com base em diagnósticos médicos realizados a partir

dos critérios do DSM-V, outros investigadores usam dados exclusivamente autorreferidos pelos participantes ou utilizam escalas subjetivas com validade não testada.

Os estudos também falham ao não caracterizar as diferentes dietas, já que diferentes alimentos diferem na qualidade dos seus nutrientes⁸. Assim, a amostra populacional a ser analisada não deve ser apenas dividida em dois grupos: “vegetarianos” ou “não vegetarianos” e deve ser tida em conta a quantidade e qualidade da alimentação em ambos os grupos, até porque muitos “não vegetarianos” são adeptos de outras dietas que podem ter impacto no outcome.

Para além de tudo isto, a dieta não é o único determinante de saúde mental e muitos investigadores não excluem potenciais confundidores, como outros fatores de risco e fatores protetores de doença mental¹³. Por exemplo, os indivíduos que seguem uma dieta vegetariana tendem a estar mais conscientes da sua saúde: são mais ativos fisicamente e conseqüentemente têm um índice de massa corporal (IMC) menor, e consomem quantidades inferiores de álcool e tabaco¹. Todos estes fatores têm impacto positivo na saúde mental¹³ e por tal devem ser considerados, nos estudos, como possíveis confundidores.

As razões que levam um indivíduo a se tornar vegetariano também têm que ser tidas em conta, já que diferentes motivações na adoção de uma dieta vegetariana podem explicar os outcomes de saúde mental contraditórios encontrados em diferentes culturas¹⁴. Nos países ocidentais, as razões que levam um indivíduo a adotar uma dieta vegetariana devem-se essencialmente a preocupações éticas e altruísticas¹⁵. No entanto, se os motivos pelos quais um indivíduo adota uma dieta vegetariana são financeiros, como acontece em países não desenvolvidos, é normal que não haja satisfação com essa escolha, que no fundo não foi uma opção¹⁴. Tal, pode também significar que não há possibilidade monetária para praticar uma dieta diversificada e rica em nutrientes essenciais ao bom funcionamento mental.

De outra forma, muitos estudos não têm em conta a relação temporal entre o surgimento dos sintomas psiquiátricos e o início da dieta vegetariana, visto serem estudos transversais. Tal é relevante, pois muitas vezes há adesão a uma dieta vegetariana por preocupação com a saúde unicamente após o surgimento de uma doença mental³.

4. Depressão e ansiedade

As perturbações depressivas e da ansiedade são as duas perturbações mentais mais prevalentes a nível global e na maior parte das vezes são doenças crónicas que podem acarretar efeitos profundos a vários níveis. As taxas de prevalência ao longo da vida são cerca de 10-15% para a depressão¹⁶ e 17% para a ansiedade¹⁷.

A ansiedade caracteriza-se por sentimentos de tensão, como medo, angústia, inquietação, pensamentos intrusivos e preocupações excessivas e recorrentes. Além disso, o indivíduo pode apresentar sintomas e sinais físicos, como aumento da tensão arterial, dor torácica, palpitações, sudorese, tonturas, dispneia, tremores, parestesias, tensão muscular e sintomas gastrointestinais (náuseas e cólica abdominal)². A médio e longo prazo, poder-se-á constatar fadiga, dificuldade de concentração e distúrbios do sono.

O DSM-5 divide o transtorno da ansiedade em **(1) Fobia específica**, onde um objeto ou situação específica (ex.: voar, altura, animais, injeção, sangue,...) é a causa da ansiedade; **(2) Transtorno de Ansiedade Social**, quando surge ansiedade acentuada perante situações sociais; **(3) Transtorno de pânico**, quando o indivíduo sofre ataques de pânico recorrentes e inesperados, sem identificação da causa dos mesmos; **(4) Transtorno de ansiedade generalizada**, quando a pessoa está excessivamente e constantemente ansiosa, havendo impacto nas atividades de vida diárias.

Por sua vez, a depressão é um estado afetivo negativo, caracterizado por um sentimento extremo de tristeza, suficientemente grave ou persistente para interferir no funcionamento psicossocial do indivíduo. Associadamente há, com frequência, dificuldade de concentração ou de tomada de decisões, afastamento das atividades sociais, irritabilidade, perda de interesse, sono e/ou apetite alterados, sensação de cansaço ou fadiga, sentimentos de culpa e baixa autoestima. Na sua forma mais grave, pode levar ao suicídio².

É de realçar que ambas são doenças multifatoriais, sofrendo a influência de aspetos sociais, psicológicos e biológicos, sendo a alimentação um contribuinte.

Três revisões sistemáticas recentes fornecem resultados acerca do impacto do vegetarianismo na depressão e ansiedade^{1,18-19}.

Com base numa revisão sistemática compreendendo 18 estudos e um total de 160.257 participantes de várias regiões geográficas, incluindo Europa, Ásia,

América do Norte e Oceânia, com idades compreendidas entre os 11 e os 96 anos, U. DOBERSEK ET AL. (2020) concluiu que, há evidências claras de que o vegetarianismo está associado a taxas mais altas de depressão, ansiedade e automutilação. As conclusões em relação ao stress e à qualidade de vida, foram menos claras já que os autores desta meta-análise referem que nenhum dos estudos analisados suporta interferências inequívocas. É de realçar que esta revisão sistemática teve em atenção o design dos diferentes estudos, nomeadamente o tipo de amostragem, o número da amostra e as classificações e definições usadas nos diferentes artigos analisados, de maneira a classificá-los como sendo rigorosos ou não. Por exemplo, consideram estudos metodologicamente mais fracos aqueles que empregam um único questionário, e em alguns casos um único item para aceder aos sintomas psiquiátricos. Além disso, consideram estudos mais rigorosos aqueles que examinaram amostras grandes e representativas, e menos rigorosos aqueles que tentaram superamostrar vegetarianos e vegans, selecionando-os diretamente com recurso a grupos de vegetarianos e vegans em sites sociais na Internet, ou em feiras vegans. Tal, deve-se ao facto de para estes indivíduos o vegetarianismo representar um investimento ético, intelectual, emocional, comportamental, social e/ou espiritual significativo que se estende muito além de uma escolha de dieta, e como tal, muitos indivíduos poderão relatar níveis significativamente mais elevados de saúde física e psicológica, de maneira a apoiar as suas posições ideológicas ou crenças¹.

A segunda meta-análise que relaciona o vegetarianismo e saúde mental incluiu treze estudos (total N=147.964) publicados entre 2005 e 2020, com amostras populacionais obtidas na Europa, Ásia e EUA. Os resultados não mostraram nenhuma associação entre a adesão a uma dieta vegetariana e a prevalência de depressão e/ou ansiedade¹⁹.

A terceira revisão sistemática, realizada por Iguacel et al. (2020), incluiu 17809 indivíduos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18-80 anos. Os autores concluíram que as dietas vegetarianas/vegans não aumentam os níveis de stress, de bem-estar, nem comprometem a cognição, mas por sua vez, aumentam o risco de depressão (OR 2,142; IC 95%). Além disso, para todos os outcomes de saúde mental analisados (stress, bem-estar, ansiedade e depressão), o risco é mais elevado em indivíduos mais jovens, com menos de 26 anos, o que pode refletir a maior vulnerabilidade por parte dos jovens a deficiências nutricionais¹⁸.

Michalak, Zhang e Jacobi (2012) encontraram uma relação clara entre uma dieta sem proteína animal e depressão ou ansiedade. Para isso, usaram uma amostra representativa de adultos alemães (N=4181). Os autores concluíram que a prevalência de depressão é aproximadamente superior em 15% nos vegetarianos. Houve também diferenças significativas em relação à ansiedade tendo sido observado o dobro da prevalência, da mesma, em indivíduos vegetarianos. Este estudo foi o primeiro a avaliar de maneira padronizada e abrangente os outcomes mentais com base nos critérios do DSM. No entanto, os autores realçam que não houve evidência de um papel causal da dieta vegetariana na etiologia dos transtornos mentais, visto. na maior parte dos indivíduos, a dieta ter sido adotada após o início dos distúrbios mentais, confirmando assim a possibilidade de causalidade reversa. Estes resultados são consistentes com a visão de que, a experiência de uma doença mental aumenta a preocupação com a saúde e consequentemente a probabilidade da escolha de uma dieta considerada saudável, como é o caso do vegetarianismo. Além disso, poderá indicar que são os fatores psicológicos do indivíduo que influenciam tanto a probabilidade de escolher uma dieta vegetariana, como de desenvolver uma doença mental³.

Matta et al. (2018) concluíram, com base numa amostra populacional de 90.380 indivíduos franceses, com idades compreendidas entre os 18-69 anos, de uma coorte prospetiva (Constance) seguida desde 2012, que 28,4% dos vegetarianos (lacto-ovo-vegetarianos e vegans) apresentavam sintomas de depressão, especialmente quando, de forma associada, era observada baixa ingestão de legumes (com alta ingestão de legumes não houve maior associação a sintomas depressivos em vegetarianos), enquanto apenas 16,2% dos consumidores de carne apresentavam o mesmo outcome. É de realçar que, independentemente da origem do alimento, o risco de depressão aumentou gradualmente com o aumento do número de grupos de alimentos excluídos da alimentação. Assim, os sintomas depressivos mostraram estar associados à exclusão de qualquer grupo de alimentos da dieta, independentemente de terem origem animal ou não. Este estudo teve em conta diferentes categorias de dieta bem definidas (lacto-ovo-vegetarianos, vegans, pescovegetarianos e omnívoros) e os possíveis confundidores foram excluídos, nomeadamente fatores sociodemográficos (idade, sexo, nível de educação e nível socioeconómico), doenças crónicas (anemia, doença renal crónica, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial), consumo de álcool, tabaco e nível de exercício físico. Os sintomas depressivos foram obtidos através

de uma escala padronizada (do centro de estudos epidemiológicos – Escala de Depressão, CES-D) que avalia sintomas depressivos experienciados durante a semana anterior à realização do questionário, e o tipo de dieta foi determinado com base num questionário de frequência alimentar, onde diferentes alimentos foram discriminados²⁰.

Outros artigos recentes, cujas amostras populacionais são mais específicas, isto é, têm em conta apenas subgrupos populacionais, relatam iguais conclusões que as mencionadas acima. É o caso de um estudo transversal em que foram analisados 9.668 participantes do sexo masculino e concluiu-se que os vegetarianos (3,6% da amostra) apresentavam mais sintomas depressivos (OR 1,75 IC 95%), mesmo após ajuste para vários fatores de confusão possíveis, nomeadamente fatores de risco de depressão (história familiar de depressão, história pessoal de doença psiquiátrica, maior escolaridade, habitação própria, idade, etnia, número de filhos, estado civil, situação financeira, consumo de álcool e tabaco e religião)⁵.

Em contraste com a maioria da literatura, em 2014 Beezhold, Johnston e Daigle, com base numa amostra populacional de 138 indivíduos, com idades compreendidas entre os 25 e os 60 anos, concluíram que os vegetarianos relatam menos sintomas depressivos e ansiedade²¹. No entanto, a amostra populacional estudada foi enviesada, já que este estudo recrutou os participantes através de grupos de vegetarianos em redes sociais, assim como em lojas, restaurantes e eventos frequentados por vegans. Além disso, fatores confundidores não foram tidos em conta²¹.

Outros estudos realizados não encontraram relação entre um risco aumentado de depressão ou ansiedade e o vegetarianismo^{2,15,22,23}, inclusive em países em desenvolvimento, onde as razões para um indivíduo se tornar vegetariano poderão ser díspares²⁴.

4.1. Automutilação e suicídio

Os estudos existentes são controversos em relação à definição de automutilação o que leva a divergências quanto à sua prevalência. Também a maioria dos estudos foram realizados usando populações de adolescentes e adultos jovens, e como tal, muito pouco se sabe acerca da evolução e das consequências deste comportamento a longo prazo.

A automutilação tem início geralmente durante a adolescência²⁵ e dura 10 a 15 anos, na maior parte das vezes, podendo, no entanto, persistir por décadas²⁶. Alguns indivíduos param com este comportamento, independentemente de qualquer intervenção, provavelmente devido ao desenvolvimento de mecanismos que permitem lidar com situações adversas, já que tal processo ocorre naturalmente com o desenvolvimento neurocognitivo. A persistência da automutilação está normalmente relacionada com a presença de outras comorbidades, nomeadamente patologia psiquiátrica²⁷.

A primeira tentativa formal de descrever a automutilação foi feita por Menninger, em 1938, com o livro: “Man against himself”, em que propõe que a automutilação é uma ação cujo principal objetivo é evitar o suicídio e obter tranquilidade²⁸. Também Simpson, em 1976, definiu a automutilação como sendo “um ato de antissuicídio”, considerando que os cortes realizados são usados como uma forma direta, confiável, rápida e efetiva de retornar do estado de morte irreal precedente²⁹. Por sua vez, Pattison e Kahan, em 1983, definiram a “síndrome da autolesão deliberada” que consiste em múltiplos episódios de automutilação com ferimentos de baixa letalidade (especialmente cortes e queimaduras), seguidos de sensação de alívio, não havendo intensão consciente de suicídio. As tentativas de suicídio e as overdoses são critérios de exclusão desta síndrome³⁰.

Como já relatado, não existe uma definição de automutilação que seja homoganeamente aceite e muitos autores ainda consideram as tentativas de suicídio e o uso de drogas como sendo atos de automutilação^{27,31}. Porém, nas tentativas de suicídio, o objetivo é encontrar um fim para os sentimentos, enquanto a pessoa que se automutila procura sentir algo, ou simplesmente sentir-se melhor, sendo o ato de mutilação uma maneira de regular o seu estado emocional (remover ou diminuir alguns estados cognitivos ou emocionais indesejados). No entanto, é importante realçar que os indivíduos que se automutilam repetitivamente estão em maior risco de suicídio, já que se podem ferir gravemente sem que seja essa a sua intenção consciente²⁵.

A overdose (ingestão de drogas, álcool ou fármacos de forma excessiva e impulsiva) é uma agressão direta ao próprio organismo e assim é entendida por alguns autores como sendo uma forma de autoagressão. No entanto, a maior parte da literatura afirma que esta não deve ser considerada um ato de automutilação, porque, neste caso, o resultado é incerto, imprevisível, ambíguo, praticamente invisível e não resulta em mudança visível do corpo. Na automutilação, por sua vez,

o paciente tem controlo sobre a extensão das lesões, os resultados são planeados, desejados e visíveis³².

Atualmente, a definição de automutilação mais aceite é “*qualquer comportamento intencional que envolva agressão direta ao próprio corpo, sem intenção consciente de suicídio*”. Esta definição exclui tatuagens e outros procedimentos dolorosos, mas com objetivos estéticos. Também são excluídas as overdoses pelos motivos já mencionados acima³³.

A automutilação costuma ser repetitiva, podendo ocorrer mais de 50 atos independentes num mesmo indivíduo. As lesões são geralmente superficiais (cortes superficiais, queimaduras, arranhões, mordidas), sem repercussões sistêmicas e é comum não haver dor ou dor de leve intensidade associada às lesões²⁵. O ato é precedido por um aumento de tensão, raiva, ansiedade, depressão, disforia e sensação de perda do controlo²⁶; e é seguido de sensação de bem-estar e alívio momentâneo²⁶ e/ou culpa, vergonha e tristeza por tê-lo feito³⁴. As sensações de bem-estar e alívio podem persistir por algumas horas, alguns dias e, mais raramente, por algumas semanas, retornando os sentimentos principiantes. Os fatores precipitantes podem ter várias origens, mas independentemente destas, são comuns sensações de rejeição ou abandono (real ou não), culpa e “vazio”³⁵.

Em relação ao suicídio, a mortalidade em termos globais aumentou em 60% nos últimos 45 anos, especialmente entre adultos jovens³⁶. É de realçar ainda que para cada caso de suicídio consumado há entre 10 a 20 tentativas. A literatura mostra que a associação entre suicídio e perturbações mentais é de mais de 90%, sendo a depressão major aquela que mais se destaca³⁶.

O sistema serotoninérgico está intimamente relacionado com o surgimento e progressão da automutilação, da heteroagressividade e do suicídio. Por isso, e como será abordado mais à frente, a dieta poderá contribuir na prevenção destes distúrbios, uma vez que pode regular positivamente os níveis de serotonina, assim como de outros neurotransmissores.

Em relação aos artigos científicos que correlacionam estes distúrbios e a dieta vegetariana; numa meta-análise¹ foram analisados os três estudos existentes que tinham como finalidade estabelecer uma relação entre comportamentos de automutilação, suicídio e o vegetarianismo. Num desses estudos³⁷, que teve por base uma amostra de 9113 mulheres com idades compreendidas entre os 22 e 27

anos, foi constatado que a prevalência de autoagressão é três vezes superior em vegetarianos do que em consumidores de carne (10,0% vs. 3,1%).

Da mesma forma, numa amostra de adolescentes norte-americanos (N=4.747), Perry et al (2001) concluíram que as tentativas de suicídio são o dobro em vegetarianos, comparativamente com não vegetarianos (18,3% vs. 8,6%) e a prevalência de ideação suicida foi 37,4% em vegetarianos vs. 24,9% em não vegetarianos³⁸.

Por sua vez, Neumark-Sztainer et al. (1997), com base numa amostra de adolescentes, concluíram que as tentativas de suicídio eram mais prevalentes em vegetarianos (25%), em comparação com consumidores de carne (17%)³⁹.

4.2. Demência

O número de pessoas que vive com demência está a aumentar a nível mundial, estimando-se que atingirá 152 milhões de pessoas em 2050⁴⁰. Existem vários tipos de demência, nomeadamente a demência vascular, doença de Alzheimer, demência mista e demência de corpos de Lewis. Outras causas menos comuns são o abuso de álcool, o trauma e infeções, assim como a degenerescência frontotemporal⁴¹. Como não existe tratamento efetivo, a identificação e modificação de fatores de risco é uma estratégia importante para reduzir a incidência desta patologia⁴⁰. Os três principais fatores de risco são a diabetes, história de sintomas neuropsiquiátricos e a dieta⁴².

O consumo de carne provou aumentar o risco de demência. Um exemplo, é o facto de a prevalência desta doença ter aumentado gradualmente no Japão, desde os anos 80, coincidindo este período com a mudança de hábitos alimentares no país, tendo-se constatado a diminuição da dieta tradicional japonesa e o aumento da adesão a uma dieta mais ocidental, rica em carne⁴³. Além disso, num estudo que comparou vários países, observou-se uma maior prevalência de demência naqueles em que há um consumo maior de carne⁴⁴.

Outros estudos apoiam esta associação e ainda relacionam uma dieta à base de plantas, tais como o vegetarianismo e a dieta mediterrânea a menor disfunção cognitiva e demência⁴⁵⁻⁴⁸. De facto, diversas entidades de saúde recomendam uma dieta à base de plantas, de maneira a melhorar os *outcomes* cognitivos⁴⁹⁻⁵¹. O que estas dietas têm em comum é o caso de serem pobres em gorduras saturadas, açúcares, carne vermelha e carne processada e ricas em frutas e vegetais⁴⁹⁻⁵¹. São

várias as meta-análises que encontraram uma associação entre o aumento do consumo de fruta e vegetais e a diminuição da progressão do declínio cognitivo⁵². Estes alimentos são ricos em magnésio, fibras, ácidos gordos polinsaturados, flavanoides e carotenos, que por sua vez estão associados a um baixo nível de inflamação e a um perfil metabólico favorável⁵³. A neuroinflamação, associada a um perfil metabólico desfavorável é por si só um fator de risco maior para o surgimento e progressão de doença de Alzheimer, já que aumenta a deposição de proteína beta-amiloide⁵⁴. Além disso, a disbiose também parece ter um importante papel na fisiopatologia da doença de Alzheimer, uma vez que está associada a agregação de proteína beta-amiloide e neuroinflamação⁵⁵⁻⁵⁶. Tais mecanismos serão abordados nesta revisão sistemática.

Existem, apenas, estudos observacionais a investigar a relação entre vegetarianismo e demência, e por isso é questionável se os benefícios são diretamente atribuíveis à dieta per se. Além disso, existe a possibilidade de que os efeitos benéficos de uma dieta vegetariana possam ser contrabalançados por défices nutricionais específicos, já que vegetarianos e principalmente vegans estão mais propensos a deficiências de vitamina B12, vitamina D e ácido docosahexaenóico (DHA), que por sua vez têm sido associados à doença de Alzheimer⁵⁷.

4.3. Distúrbios alimentares

Os distúrbios alimentares são doenças psiquiátricas que se caracterizam quer pela abundância, quer pelo défice na ingestão alimentar, e onde ocorre uma distorção quer a nível cognitivo, quer percetivo por parte dos indivíduos que os apresentam. Em qualquer um dos casos, deixa de ser realizada uma alimentação saudável e equilibrada. Estes desequilíbrios na dieta alimentar, podem originar distúrbios como a obesidade, bulimia, anorexia, compulsão alimentar, entre outros.

A associação entre o vegetarianismo e distúrbios alimentares não se encontra estabelecida⁵⁸. Os estudos mais recentes sugerem que os vegetarianos não apresentam maior risco de adquirir qualquer tipo de distúrbio alimentar⁵⁹, demonstrado inclusive, que estes adoptam atitudes mais saudáveis no que consta à sua alimentação, sendo menos neofóbicos e estando por isso mais abertos à introdução de novos alimentos na dieta e à experimentação de novos pratos.

Foi encontrada, apenas, uma revisão sistemática que investigou a relação entre dieta vegetariana e distúrbios alimentares. Essa revisão corrobora os estudos mais recentes, ao concluir que não há evidência de que uma dieta vegetariana esteja associada a uma maior prevalência de distúrbios alimentares. Porém, embora não tenha sido estatisticamente significativa, foi encontrada uma associação entre vegetarianismo e ortorexia nervosa^{15,58}.

A ortorexia nervosa é uma forma de alimentação disruptiva caracterizada por uma obsessão generalizada por comer alimentos “limpos” e “puros”⁶⁰. Tanto a ortorexia nervosa como o vegetarianismo são dietas que têm como princípio a redução ou ausência da ingestão de certos grupos de alimentos (por exemplo, consumo de baixo teor de açúcar, dieta sem glúten e abstenção de produtos à base de carne), podendo resultar em dietas onde pouquíssimos tipos de alimentos são consumidos. Embora ambas as dietas tenham por base a restrição alimentar, o vegetarianismo permite que os indivíduos com esta dieta legitimem essa evasão alimentar⁵⁸.

Assim, o vegetarianismo por si só pode funcionar como um método socialmente aceitável para restringir a ingestão de alimentos e camuflar comportamentos alimentares disruptivos⁶¹.

4.4. Delirium

O delirium é um distúrbio agudo, geralmente reversível e flutuante da atenção, da cognição e do nível de consciência. O delirium não está associado exclusivamente a transtornos psiquiátricos mas, também, a outras condições orgânicas (Por exemplo, síndromes demenciais, infecção, encefalopatia hepática, intoxicação por drogas e fármacos e cirurgias major).

A vitamina B12 é um nutriente importante que não é sintetizado pelo organismo, sendo apenas obtido através da dieta não vegetariana. A sua deficiência já foi relatada como causadora de inúmeros transtornos psiquiátricos, tais como, apatia, depressão, demência, delírios, alucinações, irritabilidade, fala incoerente e catatonia⁶².

De facto, a deficiência de vitamina B12 é considerada uma causa reversível de delirium, o que nos deve alertar para a importância de realizar exames laboratoriais completos aquando um paciente surge com delirium de novo⁶².

4.5. Perturbação bipolar

Não existem estudos que correlacionam diretamente a perturbação bipolar e a dieta vegetariana ou vegan. No entanto, sabe-se que indivíduos com esta doença apresentam frequentemente estilos de vida poucos saudáveis e que alguns nutrientes poderão ser benéficos na prevenção e no tratamento deste transtorno⁶³.

A ingestão dietética ou suplementação com ácidos gordos polinsaturados ómega 3, frutos do mar, ácido fólico e zinco parece estar associada à melhoria dos sintomas da perturbação bipolar⁶³⁻⁶⁴. A evidência científica também tem suportado a hipótese de que a dieta cetogénica, os probióticos e a suplementação com Coenzima Q10 estão associados a efeitos benéficos na estabilização do humor⁶⁴⁻⁶⁵. Por outro lado, outros estudos encontraram impactos variáveis, maioritariamente não significativos da suplementação de creatina, carnitina, vitamina D, inositol, entre outros nutrientes e vitaminas⁶⁴.

Estes estudos sugerem que abordagens dietéticas podem ser incluídas como parte do tratamento da perturbação bipolar.

4.6. Discussão

Como será discutido na fisiopatologia, o possível efeito protetor das dietas vegetarianas e vegans é atribuído a uma maior ingestão de fibras e gorduras polinsaturadas e a uma menor ingestão de gorduras saturadas, o que resulta num baixo nível de inflamação no organismo⁶⁶. Além disso, vegetarianos e vegans geralmente relatam níveis mais altos de atividade física e níveis baixos de ingestão de álcool e consumo de tabaco, o que é indicativo de um estilo de vida mais saudável⁶⁷.

No entanto, as meta-análises existentes, assim como muitos outros estudos, corroboram a hipótese de que em contraste com a saúde física, uma dieta vegetariana não está associada a melhor saúde mental, nomeadamente no que diz respeito à depressão e ansiedade. Além das limitações no design dos estudos, já abordadas anteriormente, tal pode-se dever a outros motivos⁶⁸.

Uma possível explicação é o facto de que indivíduos com perturbações mentais podem estar mais predispostos a seguir uma dieta vegetariana ou vegan com o objetivo de melhorar a sua saúde mental¹⁸, como constatado por Michalak, Zhang e Jacobi (2012)³. Assim, uma relação causal continua por ser estabelecida já que os

estudos realizados até hoje foram majoritariamente transversais e por isso poderá haver causalidade reversa.

Os estudos interventivos poderão ser úteis para um melhor esclarecimento da causalidade, como é o caso de um trial realizado por Agarwal, U. et al (2013), onde após adoção de uma dieta vegan, nutricionalmente equilibrada, com duração de 4 meses, foram relatadas melhorias nos sintomas depressivos e humor por parte dos participantes, desconhecendo-se até ao momento os resultados a longo prazo⁶⁹. Também Beezhold BL et al (2012)⁷⁰ conduziram um estudo randomizado controlado, onde após uma intervenção nutricional adequada, com duração de 2 semanas concluíram que, uma dieta vegan (sem qualquer produto de origem animal) diminuiu os sintomas depressivos e ansiosos do grupo que foi intervencionado comparativamente ao grupo de controlo. Tais estudos interventivos provam também que a qualidade da dieta é importante e que resultados menos positivos, como os obtidos em estudos transversais podem-se dever a dietas vegetarianas restritas e deficitárias em nutrientes^{68,70}.

Além das diferenças no estado nutricional, vegetarianos e não vegetarianos diferem nas características psicológicas e sociodemográficas, que por sua vez podem influenciar o risco de doença mental^{3,37}. Os vegetarianos são predominantemente do sexo feminino, solteiros e vivem mais em áreas urbanas. Estas características são por si só fatores de risco para doença mental^{3,37}. Em contrapartida, os vegetarianos tendem a ser mais conscientes da importância de um estilo de vida saudável e vários estudos mostram que praticam mais exercício físico, têm um IMC inferior e ingerem menos álcool, tabaco e drogas^{3,37}.

Assim, é possível que os outcomes de saúde mental observados em vegetarianos não se devam apenas a diferenças na alimentação, mas sim a diferenças intrínsecas de personalidade. C. A. FORESTELL et al exploraram a relação entre personalidade e hábitos alimentares numa amostra populacional de estudantes norte-americanos e concluíram que os resultados variam consoante a quantidade de carne ingerida, havendo mesmo diferenças significativas nos diferentes subgrupos de vegetarianos. Um exemplo disso foi a abertura a novas experiências que mostrou ser mais prevalente em vegetarianos, seguidamente em semi-vegetarianos e por último em omnívoros. Os vegetarianos e semi-vegetarianos apresentaram em maior grau e frequência traços de personalidade neuróticos (experiência de emoções e humores negativos, assim como oscilações humorais) comparativamente aos não vegetarianos⁷ mas, porém, maiores níveis de

empatia⁷¹. Além disso, vegetarianos e não vegetarianos parecem demonstrar valores e visões do mundo diferentes, nomeadamente no que toca à política. Por exemplo, tendem a apoiar mais partidos liberais⁷¹.

Ser vegetariano é ser membro de uma minoria na sociedade ocidental, o que pode estar associado a bem-estar reduzido⁷. Esta posição minoritária pode desafiar opiniões e o comportamento da maioria. Estudos mostram que vegetarianos e vegans experimentam dificuldades a nível social como resultado da sua dieta⁷², entre as quais, a constante ansiedade que sentem ao ter que partilhar as suas preferências alimentares, já que relatam necessidade constante de dar explicações e de defender os seus hábitos alimentares⁷³, tornando-se uma fonte de conflito, particularmente com familiares. Num estudo⁷⁴, mais de 80% dos participantes relataram reações negativas por parte de familiares e amigos após a decisão de aderir a uma dieta sem carne. Alguns vegetarianos afirmaram que a sua dieta e ideais modificaram negativamente as suas relações pessoais e profissionais, tendo alterado a sua rede de amigos e de suporte⁷³. Provocação constante, falta de apoio, discriminação quotidiana, inclusive durante processos de candidaturas a empregos são outras fontes de stress relatadas por vegetarianos⁷⁵.

Adicionalmente, os vegetarianos parecem ser mais sensíveis emocionalmente e por isso poderão estar mais propensos e vulneráveis à depressão, mostrando ser mais afetados por estímulos negativos, já que uma das principais razões que leva os indivíduos a adotar esta dieta no mundo ocidental é o sofrimento animal¹⁴. Desta maneira, as dietas vegetarianas, por si só, podem não desempenhar um papel causal na etiologia das doenças mentais⁷.

5. Nutrientes, dieta vegetariana e saúde mental

Diversos processos podem explicar o impacto do vegetarianismo na saúde mental⁵. A nível biológico, o estado nutricional que resulta da dieta vegetariana pode afetar a função neuronal e a plasticidade sináptica que por sua vez influenciam processos cerebrais relevantes para o início e manutenção de diversas patologias mentais³.

Em relação às macromoléculas, alguns autores não encontraram diferenças significativas na ingestão de **lípidos e hidratos de carbono** entre vegetarianos e não vegetarianos. Em contrapartida, outros estudos relataram que os omnívoros apresentam uma maior ingestão de lípidos e os vegetarianos e vegans um maior

consumo de hidratos de carbono, não parecendo existir evidência de uma maior incidência de défice **proteico** em vegetarianos⁷⁶⁻⁷⁸.

A qualidade dos lípidos consumidos por vegetarianos e não vegetarianos também difere. A principal diferença é uma menor ingestão de **gordura saturada, colesterol e ácidos gordos polinsaturados ómega 3 (AGn-3)** pelos vegetarianos, que por sua vez apresentam consumo mais elevado de **ácidos gordos polinsaturados ómega 6 (AGn-6)**⁷⁹.

Em relação a micronutrientes, a evidência científica mostra que vegetarianos e especialmente vegans apresentam concentrações séricas mais baixas de **iodo, zinco, vitamina B12, creatinina e de ácido fólico**^{3,80-81}.

Em contrapartida, os vegetarianos e vegans apresentam consumo mais elevado de **alimentos integrais, soja, fibras, frutas, vegetais, nozes e sementes** e, conseqüentemente, níveis séricos mais elevados de vitaminas e nutrientes como **fitoestrogénios, betacaroteno, vitamina K e C, magnésio e potássio**⁸²⁻⁸³.

Não foram observadas diferenças relativamente à ingestão de **açúcar** entre vegetarianos e omnívoros⁸²⁻⁸³.

Os estudos analisados são inconsistentes quanto ao status de **vitamina D**. Alguns, mostram níveis plasmáticos de vitamina D inferiores nos vegetarianos, principalmente nos vegans, comparativamente aos omnívoros, em contrapartida, outros não encontram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, a maior fonte de vitamina D tem origem animal e por isso não é surpreendente que vegetarianos tendam a apresentar défices desta vitamina⁵⁷.

O status de **cálcio** é semelhante entre lacto-ovo-vegetarianos, lactovegetarianos e omnívoros, mas entre os vegans é maior o número de indivíduos com uma ingestão inadequadamente baixa de cálcio.

Ácidos gordos polinsaturados

Ao contrário dos AGn-6 que são moléculas pró-inflamatórias (aumentam a produção de citocinas com ação vasoconstritora e agregante), estando associadas a um maior risco de inúmeras doenças, os AGn-3 são anti-inflamatórios (promovem a vasodilatação e inibem a agregação plaquetária), sendo considerados benéficos para a saúde.

Ácidos gordos polinsaturados ômega 3 (AGn-3)

Existem 3 tipos de ácidos gordos polinsaturados ômega 3, o ácido alfa linolénico (ALA), o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ainda o ácido docosaexaenóico (DHA). O ALA está naturalmente presente em alimentos de origem vegetal, enquanto o EPA e o DHA são obtidos a partir de peixe e óleos de peixe.

A diminuição de AGn-3 no organismo está associada a um aumento do risco de doenças degenerativas, distúrbios cognitivos e sintomas depressivos^{3-6, 84-85}.

Os AGn-3, e especificamente o ácido docosahexaenóico (DHA), localiza-se em altas concentrações nas membranas sinápticas e encontra-se, quase exclusivamente, em alimentos como o peixe e marisco⁷⁰. Este é essencial para que haja uma função neural ideal⁵. A corroborar esta informação, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados concluiu que o uso de AGn-3 é tao ou mais eficaz que os fármacos antidepressivos no tratamento da depressão major⁸⁶⁻⁸⁷.

O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está totalmente determinado, mas pensa-se que os AGn-3, para além da sua função anti-inflamatória e neurotrófica, também tenham um papel importante no metabolismo, libertação, recaptação e funcionamento da neurotransmissão da serotonina e dopamina. Estes aumentam a concentração de ácido 5-hidroxiindolacético no líquido cefalorraquidiano que por sua vez aumenta a concentração de serotonina na fenda sináptica⁸⁶. Além disso, aumentam os níveis de dopamina no córtex frontal e potenciam a ligação desta hormona aos seus recetores⁸⁸. No entanto, embora a ingestão dietética de AGn-3 tenha um papel importante na função cerebral, BonnieL et al (2010) não encontraram evidências de que a ausência da ingestão destes ácidos gordos afete desfavoravelmente o estado de humor em vegetarianos²².

Em relação à doença de Alzheimer; para além dos mecanismos que explicam os benefícios dos AGn-3 mencionados acima, estes também demonstraram estar associados ao aumento sérico de transtirretina que é uma proteína que se liga à proteína beta-amiloide, inibindo a sua toxicidade⁸⁹.

Foram reportados níveis séricos baixos de DHA em doentes com demência⁹⁰, tendo sido já demonstrado que a suplementação com estes ácidos gordos ômega-3 diminui o declínio cognitivo numa fase inicial da doença. Porém, em fases tardias não parece haver benefício na ingestão de DHA⁹¹. Assim, a resposta à

suplementação com DHA é heterogénea, dependendo do estado cognitivo basal do indivíduo aquando da ingestão.

Como já referido, há evidência de que os vegetarianos têm menor risco de demência⁹², tal deve-se provavelmente ao facto de que uma dieta vegetariana bem planeada, com fontes suficientes de ALA, incluindo nozes, sementes de linho, sementes de chia e vegetais de folhas verdes, poderá ser suficiente na prevenção do declínio cognitivo.

Ácidos gordos polinsaturados ómega 6 (AGn-6)

É de realçar que existem diferentes AGn-6, nomeadamente o ácido linoleico e o ácido araquidónico, sendo este último adquirido apenas através de fontes animais.

Ácido araquidónico (AA)

O ácido araquidónico (AA) é um ácido gordo polinsaturado ómega 6 (AGn-6). A carne, inclusive a carne branca é rica em AA, considerado um agente neuro-inflamatório, já que compete com o DHA para integrar as membranas celulares a nível cerebral, aumentando o número de moléculas pró-inflamatórias como PGE2 e TNF- α e interferindo assim com os mecanismos que controlam o humor⁹³. Desta forma, um indivíduo que ingira pouco peixe (AG-n3) e muita carne (AA) terá uma proporção elevada de AA e de outros AGn-6 para proporções baixas de AGn-3, sendo este um perfil que está associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos⁹⁴.

Os vegetarianos e vegans apresentam este perfil (AGn-6 > AGn-3), visto não consumirem peixe, a principal fonte de AGn-3. Apresentam uma alimentação rica em AGn-6, nomeadamente ácido linoléico (óleos vegetais, óleos de semente de girassol, óleo de soja, entre outros).

Vitamina B12

A vitamina B12 é essencial para o bom funcionamento cerebral⁹⁵. Esta vitamina é um cofator da enzima metionina sintetase que é responsável pela produção de metionina a partir da homocisteína. Assim, um défice de vitamina B12 pode resultar na diminuição da síntese de metionina, o que afeta negativamente a mielinização, levando a processos de desmielinização que por sua vez estão na origem de atrofia cerebral⁹⁵⁻⁹⁷.

As carnes vermelhas são a principal fonte de vitamina B12 e por isso o seu défice é frequentemente encontrado em vegetarianos e vegans⁹⁸⁻⁹⁹.

Uma meta-análise demonstrou que a administração de vitamina B12 pode prevenir sintomas depressivos e que os baixos níveis desta vitamina estão na origem de depressão minor e major¹⁰⁰. Outra manifestação psiquiátrica associada a este défice é a ansiedade (83,63%)⁹⁸.

Além da depressão e ansiedade, quando clinicamente evidente, a deficiência de vitamina B12 pode manifestar-se por outros sintomas psiquiátricos que incluem psicose, demência, apatia, irritabilidade, catatonia, delírio e alucinações. Nas crianças pode-se, ainda, manifestar por apatia e atraso de crescimento⁹⁸⁻⁹⁹.

Vitamina D

A vitamina D é neuroprotetora devido aos seus efeitos neurotróficos e ao facto de diminuir o stress oxidativo, contribuir para a homeostase do cálcio a nível neuronal, modular o sistema imunitário e prevenir a agregação de proteína beta-amiloide¹⁰¹. Por tal, a sua deficiência pode estar na origem de diversas patologias mentais. Também, estudos observacionais, associaram baixos níveis séricos de vitamina D a declínio cognitivo e a demência¹⁰².

Ácido fólico

Almeida et al (2010) constataram que o diagnóstico de depressão com base no DSM-IV foi reduzido em 50% com a administração de ácido fólico diário (2 mg por dia), vitamina B6 (25 mg por dia) e vitamina B12 (0,5 mg por dia), num estudo randomizado de sobreviventes de acidente vascular cerebral por 1 a 10,5 anos¹⁰³.

N-óxido de trimetilamina

O N-óxido de trimetilamina (TMAO) sérico aumenta com o consumo de carne vermelha, tendo sido demonstrado que a acumulação de proteína beta-amiloide e tau a nível cerebral está diretamente relacionada com o aumento de TMAO¹⁰⁴. Por sua vez, níveis elevados de TMAO no líquido cefalorraquidiano correlacionam-se positivamente com biomarcadores da doença de Alzheimer¹⁰⁵, parecendo contribuir para o surgimento e agravamento desta patologia.

Um possível mecanismo que explica de que modo o TMAO contribui para o declínio cognitivo é o seu papel na exacerbação de processos inflamatórios a nível cerebral que levam à diminuição da densidade neuronal¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

As dietas vegetarianas e vegans diminuem os níveis séricos e urinários de TMAO, tendo um impacto positivo na prevenção da doença de Alzheimer¹⁰⁹. Num estudo interventivo, onde foi administrada uma dieta vegetariana durante 8 semanas, os níveis séricos de TMAO diminuíram significativamente no grupo intervencionado¹¹⁰.

Soja, frutas e vegetais

Por outro lado, os vegetarianos, devido ao maior consumo de soja, frutas e vegetais apresentam valores séricos mais elevados de fitoestrogénios e metabolitos de pesticidas que os não vegetarianos¹¹¹. Os fitoestrogénios inibem a absorção de ferro e zinco que por si só agrava os défices encontrados¹¹². Tais deficiências podem também levar a um risco aumentado de distúrbios mentais¹¹³.

Por outro lado, leguminosas, frutas e vegetais fornecem nutrientes antioxidantes abundantes (**vitamina C, vitamina E e b-caroteno**), tendo sido a sua ingestão associada a marcadores mais baixos de stress oxidativo e inflamação e melhor saúde mental²¹. De facto, os **antioxidantes** são encontrados maioritariamente em **plantas e vegetais** e são vários os estudos que associam a alta ingestão de vegetais, principalmente os verdes, a menor risco de desenvolvimento de sintomas depressivos^{114,70}.

É de realçar que a associação entre alimentação e doença mental vai mais além do que a ingestão de produtos de origem animal. A simples exclusão de alguns grupos de alimentos, independentemente de a origem ser animal ou não, origina défices nutricionais que por sua vez estão associados a sintomas depressivos²⁰. Um bom exemplo disso foi constatado num estudo²⁰ em que a correlação positiva entre dieta vegetariana e depressão diminuiu consideravelmente aquando o aumento dos níveis de leguminosas ingeridas²⁰.

Em suma, as dietas vegetariana e vegan podem estar associadas ao aumento do risco de depressão, na medida em que estas podem carecer de nutrientes essenciais para um bom funcionamento cerebral, tais como vitamina B12 e AGn-3. No entanto, as dietas vegetariana e vegan podem, também, diminuir o risco de depressão, já que é observada uma maior ingestão de frutos e vegetais por parte desta população, comparativamente aos não vegetarianos. Estes alimentos são ricos em antioxidantes, nomeadamente vitamina C, vitamina E e betacarotenos.

6. Fisiopatologia - Dieta e saúde mental

Atualmente, os mecanismos pelos quais a dieta influencia a saúde mental não são na totalidade compreendidos, mas, há várias hipóteses propostas que tentam explicar a associação entre ambas.

Vascular

Diferentes marcadores de doença microvascular cerebral, como enfartes subcorticais e microhemorragias cerebrais, estão associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos. Por isso, indivíduos com um perfil cardiovascular saudável (índice massa corporal normal, ausência de hipertensão arterial, diabetes e baixos níveis de colesterol total sérico e triglicerídeos) apresentam menor disfunção vascular e maior bem-estar a nível mental¹¹⁵. Tal perfil cardiovascular benéfico poderá ser conseguido, não só, como também, através de uma dieta diversificada e equilibrada.

Stress oxidativo

Existe evidência de que o stress oxidativo contribui para o aumento da incidência de depressão e ansiedade¹¹⁶, sendo considerado um fator de risco destas doenças, na medida em que danifica as vias neuronais¹¹⁷.

As espécies reativas de oxigénio (EROs) são conhecidas por danificar todas as biomoléculas do organismo (hidratos de carbono, lípidos e proteínas), sendo o sistema nervoso central (SNC) um alvo particularmente suscetível. Visto possuir uma concentração baixa de moléculas antioxidantes, requer altos níveis de oxigénio para o seu funcionamento e tem um elevado conteúdo de ácidos gordos polinsaturados, que por sua vez, são das moléculas mais suscetíveis às EROs¹¹⁸.

Assim, alimentos antioxidantes deverão ser tidos em conta na prevenção de outcomes de saúde mental desfavoráveis.

Inflamação

Dowlati et al.¹¹⁹ reportaram concentrações séricas de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) significativamente mais elevadas em indivíduos diagnosticados com depressão e demência. A ativação, mesmo que em baixo nível, do sistema imunitário, aumenta as citocinas inflamatórias no organismo que por sua vez contribuem para a patogénese da demência, depressão e da ansiedade¹²⁰⁻¹²¹.

Diversos alimentos demonstraram reduzir a inflamação no organismo aquando a sua ingestão. Um exemplo é o **magnésio**, encontrado maioritariamente em **nozes, legumes e sementes**, que reduz os níveis plasmáticos da proteína C reativa (PCR), uma molécula que se encontra aumentada na fase aguda da inflamação, sendo, portanto, um marcador de inflamação¹²¹. Uma meta-análise recente concluiu que vegans e vegetarianos apresentam níveis mais baixos de PCR do que omnívoros e os níveis deste marcador inflamatório são tanto mais baixos, quanto maior a duração da dieta¹²².

Também as **fibras, os ácidos gordos polinsaturados e os carotenos** diminuem os níveis séricos de citocinas inflamatórias¹¹⁹. Como já supramencionado, todos estes nutrientes encontram-se em maior concentração em vegetarianos. Pelo contrário, também já referido, o **ácido araquidónico**, presente essencialmente na **carne**, despoleta a ativação de cascatas bioquímicas de neuroinflamação que provaram ter impacto negativo no humor⁷⁵.

Microbiota

O aumento da ingestão de fibras é benéfico para o crescimento de microbiota gastrointestinal favorável, o que por sua vez, para além de reduzir a inflamação no organismo, também influencia a comunicação entre o SNC e o sistema digestivo. Acredita-se que esta comunicação seja responsável pela mediação e modulação de vários processos a nível cerebral.

As alterações a nível da flora intestinal estão associadas a maior atividade inflamatória bacteriana, a baixa produção de ácidos gordos polinsaturados, a disrupção da integridade da barreira intestinal e à diminuição da produção de neurotransmissores, devido à desregulação nas cadeias de produção de hidratos de carbono, triptofano e glutamato¹²³.

Estudos demonstraram que indivíduos com depressão apresentam alterações marcadas da sua microbiota, em comparação com indivíduos sem doença mental¹²³. Num ensaio clínico, a administração de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum*) por oito semanas, em pacientes com depressão major mostrou ter um impacto positivo, tendo sido observada melhoria da sintomatologia depressiva¹²⁴.

Assim, a ingestão de fibras que regulam a flora intestinal parecem influenciar a fisiopatologia das perturbações do humor¹²⁵.

Além disso, tem havido evidência crescente de que o microbioma intestinal parece desempenhar um papel importante na patogênese da doença de Alzheimer^{55,126-127}. O microbioma intestinal destes pacientes tem uma composição diferente, com uma biodiversidade diminuída, quando comparado com o microbioma de doentes cognitivamente saudáveis¹²⁸. Por sua vez, uma dieta vegetariana parece promover um microbioma intestinal mais diversificado, com mais coprococcus¹²⁹⁻¹³⁰, muito devido à maior ingestão de fibras¹³¹⁻¹³². A presença de coprococcus foi ainda correlacionada positivamente com pontuações mais altas aquando a realização do mini mental teste¹³³.

Processos neuronais

Os processos neuronais, tais como a mielinização, síntese de neurotransmissores e a própria neurotransmissão dependem de nutrientes essenciais, nomeadamente, vitamina D, zinco, ferro, e ácidos gordos polinsaturados ómega-3¹³⁴. Associadamente, a deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico aumenta a concentração de homocisteína, um aminoácido que induz neurotoxicidade e que está implicado na patofisiologia da depressão e da ansiedade¹¹⁶.

Neurotransmissão

O humor é regulado por neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina. O triptofano é o substrato para a produção de serotonina e é encontrado em legumes, queijo, nozes, sementes e ovos¹³⁵. Em contrapartida, os aminoácidos grandes e neutros (LNAA), tais como a fenilalanina, leucina, tirosina, metionina, entre outros, são encontrados abundantemente na carne e em outros produtos de origem animal. Estes aminoácidos competem pelo mesmo recetor que o triptofano para entrar no SNC, resultando assim em menores níveis de serotonina¹³⁵. Por sua vez, dietas ricas em hidratos de carbono aumentam a concentração de insulina que promove a entrada de LNAA nas células musculares, fazendo com que não haja competição a nível cerebral e se obtenham níveis mais elevados de triptofano para a produção de serotonina¹³⁶. Assim, teoricamente, uma dieta com um ratio superior em hidratos de carbono e inferior em proteínas como é a dos vegetarianos, poderá ser benéfica na diminuição de sintomas depressivos.

Adicionalmente, indivíduos deprimidos apresentam níveis mais elevados de monoamina oxidase, uma enzima que destrói neurotransmissores envolvidos na regulação do humor, nomeadamente a serotonina¹³⁷. Assim, altas concentrações

desta enzima resultam na diminuição de neurotransmissores, o que causa depressão¹³⁸. Por sua vez, as frutas e vegetais contêm altas concentrações de quercetina e outros flavanóides, encontrados exclusivamente em plantas, que funcionam como inibidores da monoamina oxidase¹³⁹, prevenindo o catabolismo da serotonina, dopamina e noradrenalina pela monoamina oxidase, e consequentemente melhorando o humor.

7. Conclusão

O objetivo desta revisão é fornecer evidências que auxiliem a prática clínica e pesquisas futuras. No geral, a literatura científica que examina a relação entre o consumo ou evitação de carne e a saúde psicológica varia substancialmente tanto no rigor quanto na validade da interpretação.

Os estudos com maior qualidade sugerem que os vegetarianos têm maior risco ou prevalência de depressão, ansiedade e automutilação. No entanto, nenhuma interferência causal deve ser inferida, já que há carência de ensaios rigorosos que o permitam fazer.

Assim, antes que qualquer conclusão seja tirada, são necessários ensaios clínicos bem projetados pois, apenas 3 estudos intervencionais foram identificados e os seus resultados contradizem as conclusões da maioria dos estudos transversais. Para além disso, foram intervenções de curto prazo e com baixa taxa de adesão à dieta.

É, também, recomendado que seja acedido o estado nutricional dos participantes antes, durante e após o estudo, e que sejam examinadas com maior rigor as dietas, os fatores de confundimento e os motivos que levam o indivíduo a adotar uma dieta vegetariana (altruísmo vs. Saúde vs. Motivos financeiros).

Os micronutrientes de preocupação especial para o vegan incluem as vitaminas B12 e D, o cálcio e os ácidos gordos polinsaturados ómega-3. A menos que haja consumo de alimentos fortificados com esses nutrientes, o uso de suplementos apropriados deve ser ponderado.

Em alguns casos, o status de ferro e zinco dos vegans também pode ser motivo de preocupação devido à biodisponibilidade limitada desses minerais.

Assim, alguns suplementos, como vitamina B12, zinco e creatinina podem melhorar a saúde física e psicológica de indivíduos com dietas muito restritas.

Desta forma, uma suplementação adequada é algo que os médicos devem sempre ponderar, já que a ausência de défices nutricionais pode diminuir os outcomes psicológicos desfavoráveis e assim, os vegetarianos podem ter o benefício de uma saúde melhor, em harmonia com as suas crenças éticas e culturais.

Referencias

[1] Dobersek U, Wy G, Adkins J, Altmeyer S, Krout K, Lavie CJ, Archer E. Carne e saúde mental: uma revisão sistemática da abstenção de carne e depressão, ansiedade e fenómenos relacionados. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(4):622-635. doi: 10.1080/10408398.2020.1741505. Epub 2020 abr 20. PMID: 32308009.

[2] Bègue L, Shankland R. O vegetarianismo está relacionado à ansiedade e à depressão? Uma pesquisa transversal em uma amostra francesa. *Jornal de Saúde, População e Nutrição.* 2022 maio;41(1):18. DOI: 10.1186/s41043-022-00300-2. PMID: 35534854; PMCID: PMC9087979.

[3] Michalak J, Zhang XC, Jacobi F. Dieta vegetariana e transtornos mentais: resultados de uma pesquisa comunitária representativa. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 7 de junho de 2012;9:67. doi: 10.1186/1479-5868-9-67. PMID: 22676203; PMCID: PMC3466124.

[4] Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Shils ME, Olson JA, Shike M, Rosse AC, editors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1755-66.

[5] Hibbeln JR, Northstone K, Evans J, Golding J. Vegetarian diets and depressive symptoms among men. *J Affect Disord.* 2018 Jan 1;225:13-17. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.051. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28777971.

[6] Craig WJ, Mangels AR; Associação Dietética Americana. Posição da American Dietetic Association: dietas vegetarianas. *J Am Diet Assoc.* 2009 jul;109(7):1266-82. doi: 10.1016/j.jada.2009.05.027. PMID: 19562864.

[7] Forestell CA, Nezelek JB. Vegetarianismo, depressão e o modelo de cinco fatores de personalidade. *Ecol Food Nutr.* 2018 maio-junho;57(3):246-259. doi: 10.1080/03670244.2018.1455675. Epub 2018 29 de março. PMID: 29595331.

[8] Baden MY, Kino S, Liu X, Li Y, Kim Y, Kubzansky LD, Pan A, Okereke OI, Willett WC, Hu FB, Kawachi I. Mudanças na qualidade da dieta baseada em vegetais e qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres. *Br J Nutr.* 14 de novembro de 2020;124(9):960-970. doi: 10.1017/S0007114520002032. Epub 2020 9 de junho. PMID: 32513340; PMCID: PMC7554085.

[9] Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):233-40. doi: 10.1159/000337301. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22677895.

- [10] Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Dietas vegetarianas e incidência de diabetes no Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 abr;23(4):292-9. doi: 10.1016/j.numecd.2011.07.004. Epub 2011 7 de outubro. PMID: 21983060; PMCID: PMC3638849.
- [11] Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Dietas vegetarianas e pressão arterial: uma meta-análise. *JAMA Intern Med.* 2014 abr;174(4):577-87. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14547. PMID: 24566947.
- [12] Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [13] Velten J, Bieda A, Scholten S, Wannemüller A, Margraf J. Escolhas de estilo de vida e saúde mental: uma pesquisa longitudinal com estudantes alemães e chineses. *BMC Saúde Pública.* 16 de maio de 2018;18(1):632. doi: 10.1186/s12889-018-5526-2. PMID: 29769115; PMCID: PMC5956886.
- [14] Lavalley K, Zhang XC, Michalak J, Schneider S, Margraf J. Dieta vegetariana e saúde mental: análises transversais e longitudinais em amostras culturalmente diversas. *J Distúrbio Afetivo.* 1º de abril de 2019;248:147-154. doi: 10.1016/j.jad.2019.01.035. Epub 2019 Jan 29. Errata em: *J Affect Disord.* 1º de janeiro de 2022;296:669. PMID: 30731282.
- [15] Timko CA, Hormes JM, Chubski J. O verdadeiro vegetariano, por favor, levante-se? Uma investigação de restrição alimentar e sintomas de transtorno alimentar em vegetarianos versus não vegetarianos. *Apetite.* 2012 jun;58(3):982-90. doi: 10.1016/j.appet.2012.02.005. Epub 2012 14 de fevereiro. PMID: 22343135.
- [16] Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S; Consórcio Mundial de Pesquisa de Saúde Mental da OMS. Prevalência, gravidade e necessidade não atendida de tratamento de transtornos mentais nas Pesquisas Mundiais de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde. *JAMA.* 2 de junho de 2004;291(21):2581-90. doi: 10.1001/jama.291.21.2581. PMID: 15173149.
- [17] Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Estudos de prevalência e incidência de transtornos de ansiedade: uma revisão sistemática da literatura. *Can J Psiquiatria.* 2006 fev;51(2):100-13. doi: 10.1177/070674370605100206. PMID: 16989109.
- [18] Iguacel I, Huybrechts I, Moreno LA, Michels N. Vegetarianism and veganism compared with mental health and cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021 Mar 9;79(4):361-381. doi: 10.1093/nutrit/nuaa030. PMID: 32483598.

- [19] Askari M, Daneshzad E, Darooghegi Mofrad M, Bellissimo N, Sutor K, Azadbakht L. Vegetarian diet and the risk of depression, anxiety, and stress symptoms: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(1):261-271. doi: 10.1080/10408398.2020.1814991. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32885996.
- [20] Matta J, Czernichow S, Kesse-Guyot E, Hoertel N, Limosin F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C. Depressive Symptoms and Vegetarian Diets: Results from the Constances Cohort. *Nutrients*. 2018 Nov 6;10(11):1695. doi: 10.3390/nu10111695. PMID: 30404246; PMCID: PMC6267287.
- [21] Beezhold B, Radnitz C, Rinne A, DiMatteo J. Os veganos relatam menos estresse e ansiedade do que os onívoros. *Nutr Neurosci*. 2015 Out;18(7):289-96. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000164. Epub 2014, 21 de novembro. PMID: 25415255.
- [22] Beezhold BL, Johnston CS, Daigle DR. Dietas vegetarianas estão associadas a estados de humor saudáveis: um estudo transversal em adultos adventistas do sétimo dia. *Nutr J*. 1 de junho de 2010;9:26. doi: 10.1186/1475-2891-9-26. PMID: 20515497; PMCID: PMC2887769.
- [23] Pfeiler, T.M., Egloff, B., Do Vegetarians Feel Bad? Examining the Association Between Eating Vegetarian and Subjective Well-Being in Two Representative Samples, Food Quality and Preference (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104018>
- [24] Santivañez-Romani A, Carbajal-Vega V, Pereyra-Elías R. Association between a vegetarian diet and emotional symptoms: a cross-sectional study among adolescents in four developing countries. *Int J Adolesc Med Health*. 2018 Oct 20;33(2). doi: 10.1515/ijamh-2018-0130. PMID: 30352033.
- [25] Favazza AR, Conterio K. Female habitual self-mutilators. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Mar;79(3):283-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1989.tb10259.x. PMID: 2711856.
- [26] Simeon D, Favazza AR. Self-Injurious behaviors: phenomenology an assessment. In: Simeon D, Hollander E. (eds). *Self-injurious behaviors: assessment and treatment*. Arlington: American Psychiatric Pub; 2001. p. 1- 28.
- [27] Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, Patton GC. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study [Internet]. *Lancet* 2012 Jan;379(9812):236-43. The Lancet 2011 Nov. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611611410>
- [28] Menninger K. *Man against himself*. 1a. ed. New York: Harcourt, Brace; 1938.
- [29] Simpson MA. *Self-mutilation and suicide*. Schneidman ES (Ed). New York: Grune and Stratton; 1976.
- [30] Pattison EM, Kahan J. The deliberate self-harm syndrome. *Am J Psychiatry*. 1983 Jul;140(7):867-72. doi: 10.1176/ajp.140.7.867. PMID: 6859301.
- [31] Gillies D, Christou MA, Dixon AC, Featherston OJ, Rapti I, Garcia-Anguita A, Villasis-Keever M, Reebye P, Christou E, Al Kabir N, Christou PA. Prevalência e

características de autoagressão em adolescentes: meta-análises de estudos baseados na comunidade 1990-2015. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Out;57(10):733-741. doi: 10.1016/j.jaac.2018.06.018. Epub 2018 21 de agosto. PMID: 30274648.

[32] Walsh B, Rosen. *Self-Mutilation: Theory, Research, and Treatment*. New York: Guilford Press; 1988.

[33] Nixon MK, Heath NL. *Self-injury in youth: the essential guide to assessment and intervention*. Oxford: Routledge; 2008.

[34] Laye-Gindhu A, Schonert-Reichl KA. Nonsuicidal self-harm among community adolescents: understanding the “whats” and “whys” of self-harm. *J Youth Adolescence*. 2005 Oct;34(5):447-457.

[35] Suyemoto KL. The functions of self-mutilation. *Clin Psychol Rev*. 1998 Aug;18(5):531-54. doi: 10.1016/s0272-7358(97)00105-0. PMID: 9740977.

[36] McGirr A, Renaud J, Seguin M, Alda M, Benkelfat C, Lesage A, Turecki G. Um exame dos sintomas depressivos do DSM-IV e risco de suicídio no transtorno depressivo maior: um estudo de autópsia psicológica. *J Distúrbio Afetivo*. 2007 janeiro;97(1-3):203-9. doi: 10.1016/j.jad.2006.06.016. Epub 2006 18 de julho. PMID: 16854469.

[37] Baines S, Powers J, Brown WJ. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutr*. 2007 May;10(5):436-42. doi: 10.1017/S1368980007217938. PMID: 17411462.

[38] Perry CL, Mcguire MT, Neumark-Sztainer D, Story M. Characteristics of vegetarian adolescents in a multiethnic urban population. *J Adolesc Health*. 2001 Dec;29(6):406-16. doi: 10.1016/s1054-139x(01)00258-0. PMID: 11728890.

[39] Neumark-Sztainer D, Story M, Resnick MD, Blum RW. Adolescentes vegetarianos. Um perfil comportamental de uma população escolar em Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 agosto;151(8):833-8. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170450083014. PMID: 9265888.

[40] Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26045020.

[41] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735855.

[42] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N.

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738937; PMCID: PMC7392084.

[43] Grant WB. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(3):611-20. doi: 10.3233/JAD-130719. PMID: 24037034.

[44] Concede WB. Usando estudos ecológicos e observacionais em vários países para determinar fatores de risco dietéticos para a doença de Alzheimer. *J Am Coll Nutr*. 2016 jul;35(5):476-89. doi: 10.1080/07315724.2016.1161566. PMID: 27454859.

[45] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34998485; PMCID: PMC8810394.

[46] Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):626-30. doi: 10.1007/s12603-012-0097-x. PMID: 22836704.

[47] Jiang X, Huang J, Song D, Deng R, Wei J, Zhang Z. Increased Consumption of Fruit and Vegetables Is Related to a Reduced Risk of Cognitive Impairment and Dementia: Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017 Feb 7;9:18. doi: 10.3389/fnagi.2017.00018. PMID: 28223933; PMCID: PMC5293796.

[48] Fieldhouse JLP, Doorduijn AS, de Leeuw FA, Verhaar BJH, Koene T, Wesselman LMP, Schueren MV, Visser M, Rest OV, Scheltens P, Kester MI, Flier WMV. A Suboptimal Diet is Associated with Poorer Cognition: The NUDAD Project. *Nutrients*. 2020 Mar 6;12(3):703. doi: 10.3390/nu12030703. PMID: 32155876; PMCID: PMC7146357.

[49] Organização Mundial de Saúde. "Dietas à base de plantas e seu impacto na saúde, sustentabilidade e meio ambiente: uma revisão das evidências: Escritório Europeu de Prevenção e Controle de Doenças Não Transmissíveis da OMS." (2021).

[50] Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Dec;116(12):1970-1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025. PMID: 27886704.

[51] Richter, M.; Boeing, H.; Grünewald-Funk, D.; Heseker, H.; Kroke, A.; Leschik-Bonnet, E.; Oberritter, H.; Strohm, D.; Watzl, B. Vegan Diet. Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernaehrungs Umsch. Int*. 2016, 63, 92-102.

[52] Zhou Y, Wang J, Cao L, Shi M, Liu H, Zhao Y, Xia Y. Fruit and Vegetable Consumption and Cognitive Disorders in Older Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr*. 2022 Jun 20;9:871061. doi: 10.3389/fnut.2022.871061. PMID: 35795585; PMCID: PMC9251442.

[53] Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010 Dec;25(6):634-40. doi: 10.1177/0884533610385703. PMID: 21139128.

[54] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Lancet Neurol*. 2015 abr;14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5. PMID: 25792098; PMCID: PMC5909703.

[55] Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Microbiota intestinal e disbiose na doença de Alzheimer: implicações para a patogênese e tratamento. *Mol Neurobiol*. 2020 dez;57(12):5026-5043. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3. Epub 2020 23 de agosto. PMID: 32829453; PMCID: PMC7541367.

[56] Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. O eixo microbiota-intestino-cérebro e a doença de Alzheimer: a culpa é da neuroinflamação? *Nutrientes*. 2020 24 de dezembro;13(1):37. doi: 10.3390/nu13010037. PMID: 33374235; PMCID: PMC7824474.

[57] Katonova A, Sheardova K, Amlerova J, Angelucci F, Hort J. Effect of a Vegan Diet on Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 29;23(23):14924. doi: 10.3390/ijms232314924. PMID: 36499257; PMCID: PMC9738978.

[58] McLean CP, Kulkarni J, Sharp G. Disordered eating and the meat-avoidance spectrum: a systematic review and clinical implications. *Eat Weight Disord*. 2022 Oct;27(7):2347-2375. doi: 10.1007/s40519-022-01428-0. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729472; PMCID: PMC9556390.

[59] Heiss S, Coffino JA, Hormes JM. Comportamentos alimentares e de saúde em veganos em comparação com onívoros: dissipando mitos comuns. *Apetite*. 1 de novembro de 2017;118:129-135. doi: 10.1016/j.appet.2017.08.001. Epub 2 de agosto de 2017. PMID: 28780065.

[60] Barthels F, Meyer F, Pietrowsky R. Comportamento alimentar ortoréxico e restrito em veganos, vegetarianos e indivíduos em dieta. *Comer Distúrbio de Peso*. 2018 abr;23(2):159-166. doi: 10.1007/s40519-018-0479-0. Epub 2018 3 de fevereiro. PMID: 29397564.

[61] Bardone-Cone AM, Fitzsimmons-Craft EE, Harney MB, Maldonado CR, Lawson MA, Smith R, Robinson DP. As inter-relações entre vegetarianismo e transtornos alimentares entre mulheres. *J Acad Nutr Diet*. 2012 agosto;112(8):1247-52. doi: 10.1016/j.jand.2012.05.007. PMID: 22818732; PMCID: PMC3402905.

[62] Dhananjaya S, Manjunatha N, Manjunatha R, Kumar SU. Dietary Deficiency of Cobalamin Presented Solely as Schizoaffective Disorder in a Lacto-Vegetarian Adolescent. *Indian J Psychol Med*. 2015 Jul-Sep;37(3):339-41. doi: 10.4103/0253-7176.162948. PMID: 26664085; PMCID: PMC4649804.

[63] Gabriel FC, Oliveira M, Martella BM, Berk M, Brietzke E, Jacka FN, Lafer B. Nutrition and bipolar disorder: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2022 May 24:1-15. doi: 10.1080/1028415X.2022.2077031. Epub ahead of print. PMID: 35608150.

- [64] Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr Pol.* 2018 Oct 27;52(5):783-795. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/78703. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30584813.
- [65] Campbell IH, Campbell H. Cetose e transtorno bipolar: estudo analítico controlado de relatórios online. *BJPsych Open.* 4 de julho de 2019;5(4):e58. doi: 10.1192/bjo.2019.49. PMID: 31530294; PMCID: PMC6620566.
- [66] Ambroszkiewicz J, Chęchowska M, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucińska M, Gajewska J. Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Adipokine Profiles in Children on Vegetarian and Omnivorous Diets. *Nutrients.* 2018 Sep 6;10(9):1241. doi: 10.3390/nu10091241. PMID: 30200554; PMCID: PMC6164316.
- [67] Alewaeters K, Clarys P, Hebbelinck M, Deriemaeker P, Clarys JP. Análise transversal do IMC e algumas variáveis de estilo de vida em vegetarianos flamengos em comparação com não vegetarianos. *Ergonomia.* 15 de setembro a 15 de novembro de 2005;48(11-14):1433-44. doi: 10.1080/00140130500101031. PMID: 16338711.
- [68] Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: características de estilo de vida e ingestão de nutrientes em uma coorte de 33.883 comedores de carne e 31.546 não comedores de carne no Reino Unido. *Nutricionista de Saúde Pública.* 2003 maio;6(3):259-69. doi: 10.1079/PHN2002430. PMID: 12740075.
- [69] Agarwal U, Mishra S, Xu J, Levin S, Gonzales J, Barnard ND. Um estudo controlado randomizado multicêntrico de um programa de intervenção nutricional em uma população adulta multiétnica no ambiente corporativo reduz a depressão e a ansiedade e melhora a qualidade de vida: o estudo GEICO. *Am J Health Promot.* 2015 Mar-Abr;29(4):245-54. doi: 10.4278/ajhp.130218-QUAN-72. Epub 2014 13 de fevereiro. PMID: 24524383.
- [70] Beezhold BL, Johnston CS. Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: a pilot randomized controlled trial. *Nutr J.* 2012 Feb 14;11:9. doi: 10.1186/1475-2891-11-9. PMID: 22333737; PMCID: PMC3293760.
- [71] Rubi MB. Vegetarianismo. Um campo de estudo florescente. *Appetite.* 2012 fev;58(1):141-50. doi: 10.1016/j.appet.2011.09.019. Epub 2011 4 de outubro. PMID: 22001025.
- [72] Rosenfeld DL, Burrow AL. The unified model of vegetarian identity: A conceptual framework for understanding plant-based food choices. *Appetite.* 2017 May 1;112:78-95. doi: 10.1016/j.appet.2017.01.017. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109732.
- [73] Hirschler, CA (2011). "O que me levou ao limite foi um caçador de veados": ser vegano na América do Norte. *Society & Animals: Journal of Human-Animal Studies,* 19 (2), 156–174. <https://doi.org/10.1163/156853011X562999>
- [74] Twine R. Vegan Killjoys à Mesa — Contestando a Felicidade e Negociando Relacionamentos com Práticas Alimentares. *Sociedades .* 2014; 4(4):623-639. <https://doi.org/10.3390/soc4040623>

- [75] MacInnis, CC e Hodson, G. (2017). Não é fácil comer verduras: evidências de preconceito em relação a vegetarianos e veganos, tanto da fonte quanto do alvo. *Group Processes & Intergroup Relations*, 20 (6), 721-744. <https://doi.org/10.1177/1368430215618253>
- [76] García Maldonado E, Gallego-Narbón A, Vaquero M^{AP}. ¿Son las dietas vegetarianas nutricionalmente adecuadas? Una revisión de la evidencia científica [Are vegetarian diets nutritionally adequate? A revision of the scientific evidence]. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):950-961. Spanish. doi: 10.20960/nh.02550. PMID: 31232583.
- [77] Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, Kivimäki H, Paju A, Salminen I, Turpeinen U, Voutilainen S, Laakso J. Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PLoS One*. 2016 Feb 3;11(2):e0148235. doi: 10.1371/journal.pone.0148235. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(3):e0151296. PMID: 26840251; PMCID: PMC4739591.
- [78] Kristensen NB, Madsen ML, Hansen TH, Allin KH, Hoppe C, Fagt S, Lausten MS, Gøbel RJ, Vestergaard H, Hansen T, Pedersen O. Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans. *Nutr J*. 2015 Oct 30;14:115. doi: 10.1186/s12937-015-0103-3. Erratum in: *Nutr J*. 2016;15:16. PMID: 26518233; PMCID: PMC4628270.
- [79] Parker HW, Vadiveloo MK. Diet quality of vegetarian diets compared with nonvegetarian diets: a systematic review. *Nutr Rev*. 2019 Mar 1;77(3):144-160. doi: 10.1093/nutrit/nuy067. PMID: 30624697.
- [80] Gilling AM, Crowe FL, Lloyd-Wright Z, Sanders TA, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Concentrações séricas de vitamina B12 e folato em onívoros masculinos britânicos, vegetarianos e veganos: resultados de uma análise transversal do estudo de coorte EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Set;64(9):933-9. doi: 10.1038/ejcn.2010.142. Epub 2010 21 de julho. PMID: 20648045; PMCID: PMC2933506.
- [81] Kornsteiner M, Singer I, Elmadfa I. Status muito baixo de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-3 em vegetarianos e veganos austríacos. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(1):37-47. doi: 10.1159/000118629. Epub 2008, 28 de fevereiro. PMID: 18305382.
- [82] Clarys P, Deliens T, Huybrechts I, Deriemaeker P, Vanaelst B, De Keyzer W, Hebbelinck M, Mullie P. Comparação da qualidade nutricional da dieta vegana, vegetariana, semi-vegetariana, pesco-vegetariana e onívora. *Nutrients*. 2014 Mar 24;6(3):1318-32. doi: 10.3390/nu6031318. PMID: 24667136; PMCID: PMC3967195.
- [83] Farmer B, Larson BT, Fulgoni VL 3rd, Rainville AJ, Liepa GU. Um padrão alimentar vegetariano como uma abordagem rica em nutrientes para o controle do peso: uma análise da pesquisa nacional de saúde e nutrição de 1999-2004. *J Am Diet Assoc*. 2011 junho;111(6):819-27. doi: 10.1016/j.jada.2011.03.012. PMID: 21616194.

- [84] Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Comprometimento cognitivo e vitamina B12: uma revisão. *Int Psychogeriatr*. 2012 abr;24(4):541-56. doi: 10.1017/S1041610211002511. Epub 2012 6 de janeiro. PMID: 22221769.
- [85] Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ, Thomas CM, Schneede J, Ueland PM, Refsum H, van Staveren WA. Sinais de função cognitiva prejudicada em adolescentes com status de cobalamina marginal. *Am J Clin Nutr*. 2000 Set;72(3):762-9. doi: 10.1093/ajcn/72.3.762. PMID: 10966896.
- [86] Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2014 May 7;9(5):e96905. doi: 10.1371/journal.pone.0096905. PMID: 24805797; PMCID: PMC4013121.
- [87] Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, SanGiovanni JP, Davis JM. Eficácia dos ácidos graxos altamente insaturados ômega-3 no tratamento da depressão. *Br J Psiquiatria*. 2016 set;209(3):192-201. doi: 10.1192/bjp.bp.114.160242. Epub 2016, 21 de abril. PMID: 27103682; PMCID: PMC9406129.
- [88] Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(3):216-232. doi: 10.2174/1871527317666180412153612. PMID: 29651972; PMCID: PMC6563911.
- [89] Faxén-Irving G, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Basun H, Hjorth E, Palmblad J, Vedin I, Cederholm T, Wahlund LO. Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by DHA-rich n - 3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(1):1-6. doi: 10.3233/JAD-121828. PMID: 23563245.
- [90] Tully AM, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, Coakley D, Gibney MJ. Baixos níveis séricos de ácido colesteril éster-docosa-hexaenóico na doença de Alzheimer: um estudo de caso-controle. *Br J Nutr*. 2003 abr;89(4):483-9. doi: 10.1079/BJN2002804. PMID: 12654166
- [91] Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, Muñoz-Yañez MJ, Baeza-Vergara A, Petersen-Yanjarí M, Fernández-Lecaros L. Eficácia da suplementação de ácidos graxos ômega-3 em pacientes com doença de Alzheimer: A revisão sistemática e metanálise. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 mar;35(2):105-114. Inglês espanhol. doi: 10.1016/j.nrl.2017.07.009. Epub 2017 4 de outubro. PMID: 28986068.
- [92] Lin MN, Chiu TH, Chang CE, Lin MN. THE IMPACT OF A PLANT-BASED DIETARY PATTERN ON DEMENTIA RISK: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *Innov Aging*. 2019 Nov 8;3(Suppl 1):S734. doi: 10.1093/geroni/igz038.2691. PMCID: PMC6846186.
- [93] Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulação da inflamação no cérebro: uma questão de gordura. *J Neurochem*. 2007 maio;101(3):577-99. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x. Epub 2007 25 de janeiro. PMID: 17257165.

- [94] Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Porter K, Beversdorf DQ, Lemeshow S, Glaser R. Sintomas depressivos, ácidos graxos ômega-6:ômega-3 e inflamação em adultos mais velhos. *Psicossom Med.* 2007 abr;69(3):217-24. doi: 10.1097/PSY.0b013e3180313a45. Epub 2007, 30 de março. PMID: 17401057; PMCID: PMC2856352.
- [95] Rathod R, Kale A, Joshi S. Novel insights into the effect of vitamin B₁₂ and omega-3 fatty acids on brain function. *J Biomed Sci.* 2016 Jan 25;23:17. doi: 10.1186/s12929-016-0241-8. PMID: 26809263; PMCID: PMC4727338.
- [96] Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol.* 2009 Jul;88(3):203-20. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.004. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19394404.
- [97] Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, de Jager C, Budge MM, Smith AD. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology.* 2008 Sep 9;71(11):826-32. doi: 10.1212/01.wnl.0000325581.26991.f2. PMID: 18779510.
- [98] Singh J, Dinkar A, Gupta P, Atam V. Vitamin B12 deficiency in northern India tertiary care: Prevalence, risk factors and clinical characteristics. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):2381-2388. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_650_21. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119310; PMCID: PMC9480660.
- [99] Jayaram N, Rao MG, Narasimha A, Raveendranathan D, Varambally S, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Níveis de vitamina B₁₂ e sintomatologia psiquiátrica: uma série de casos. *J Neuropsiquiatria Clin Neurosci.* Primavera de 2013;25(2):150-2. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12060144. PMID: 23686033.
- [100] Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados controlados por placebo de folato e vitamina B12 para depressão. *Int Psychogeriatr.* 2015 maio;27(5):727-37. doi: 10.1017/S1041610215000046. Epub 2015 3 de fevereiro. PMID: 25644193.
- [101] Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). *Biochemistry (Mosc).* 2004 Jul;69(7):738-41. doi: 10.1023/b:biry.0000040196.65686.2f. PMID: 15310271.
- [102] Shen L, Ji HF. A deficiência de vitamina D está associada ao aumento do risco de doença de Alzheimer e demência: evidências de meta-análise. *Nutr J.* 1 de agosto de 2015;14:76. doi: 10.1186/s12937-015-0063-7. PMID: 26231781; PMCID: PMC4522102.
- [103] Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis TM, Hankey GJ. As vitaminas do complexo B reduzem o risco de depressão a longo prazo após o AVC: o estudo VITATOPS-DEP. *Ana Neurol.* 2010 Out;68(4):503-10. doi: 10.1002/ana.22189. PMID: 20976769.
- [104] Yang DS, Yip CM, Huang TH, Chakrabartty A, Fraser PE. Manipulating the amyloid-beta aggregation pathway with chemical chaperones. *J Biol Chem.* 1999 Nov 12;274(46):32970-4. doi: 10.1074/jbc.274.46.32970. PMID: 10551864.

- [105] Vogt NM, Romano KA, Darst BF, Engelman CD, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Blennow K, Zetterberg H, Bendlin BB, Rey FE. O metabólito trimetilamina N-óxido derivado da microbiota intestinal é elevado na doença de Alzheimer. *Alzheimer Res Ther.* 2018 dez 22;10(1):124. doi: 10.1186/s13195-018-0451-2. PMID: 30579367; PMCID: PMC6303862.
- [106] Arrona Cardoza P, Spillane MB, Morales Marroquin E. Doença de Alzheimer e microbiota intestinal: o N-óxido de trimetilamina (TMAO) desempenha um papel? *Nutr Rev.* 2022 Jan 10;80(2):271-281. doi: 10.1093/nutrit/nuab022. PMID: 33942080.
- [107] Zarbock KR, Han JH, Singh AP, Thomas SP, Bendlin BB, Denu JM, Yu JJ, Rey FE, Ulland TK. Trimethylamine N-Oxide Reduces Neurite Density and Plaque Intensity in a Murine Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(2):585-597. doi: 10.3233/JAD-220413. PMID: 36155509; PMCID: PMC9881463.
- [108] Li D, Ke Y, Zhan R, Liu C, Zhao M, Zeng A, Shi X, Ji L, Cheng S, Pan B, Zheng L, Hong H. A trimetilamina-N-óxido promove o envelhecimento cerebral e comprometimento cognitivo em camundongos. *Célula Envelhecida.* 2018 ago;17(4):e12768. doi: 10.1111/accel.12768. Epub 2018 10 de maio. PMID: 29749694; PMCID: PMC6052480.
- [109] Lombardo M, Aulisa G, Marcon D, Rizzo G. A influência de dietas à base de animais ou vegetais nos níveis de sangue e urina de trimetilamina-N-óxido (TMAO) em humanos. *Curr Nutr Rep.* 2022 Mar;11(1):56-68. doi: 10.1007/s13668-021-00387-9. Epub 2022 6 de janeiro. PMID: 34990005.
- [110] Argyridou S, Davies MJ, Biddle GJH, Bernieh D, Suzuki T, Dawkins NP, Rowlands AV, Khunti K, Smith AC, Yates T. Avaliação de uma dieta vegana de 8 semanas no plasma trimetilamina-N-óxido e glicose pós-desafio em adultos com disglícemia ou obesidade. *J Nutr.* 1 de julho de 2021;151(7):1844-1853. doi: 10.1093/jn/nxab046. PMID: 33784394; PMCID: PMC8245890.
- [111] Berman T, Göen T, Novack L, Beacher L, Grinshpan L, Segev D, Tordjman K. Urinary concentrations of organophosphate and carbamate pesticides in residents of a vegetarian community. *Environ Int.* 2016 Nov;96:34-40. doi: 10.1016/j.envint.2016.08.027. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *Environ Int.* 2017 Sep;106:267. PMID: 27588700.
- [112] Gibson RS, Heath AL, Szymlek-Gay EA. A nutrição com ferro e zinco é uma preocupação para bebês vegetarianos e crianças pequenas em países industrializados? *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100 Supl 1:459S-68S. doi: 10.3945/ajcn.113.071241. Epub 2014 28 de maio. PMID: 24871479.
- [113] Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017 May;251:41-47. doi: 10.1016/j.psychres.2017.02.006. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28189077.
- [114] Ribeiro SML, Malmstrom TK, Morley JE, Miller DK. Ingestão de frutas e vegetais, atividade física e sintomas depressivos no estudo African American Health (AAH). *J Distúrbio Afetivo.* 1º de outubro de 2017;220:31-37. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.038. Epub 2017 25 de maio. PMID: 28577427.

- [115] Shen YC, Chang CE, Lin MN, Lin CL. Dieta vegetariana está associada a menor risco de depressão em Taiwan. *Nutrientes*. 2021 24 de março;13(4):1059. doi: 10.3390/nu13041059. PMID: 33805124; PMCID: PMC8064096.
- [116] Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults. *Psychosom Med*. 2010 Nov;72(9):862-73. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f61863. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20841559; PMCID: PMC2978275.
- [117] Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Apr-Jun;2(2):63-7. doi: 10.4161/oxim.2.2.7944. PMID: 20357926; PMCID: PMC2763246.
- [118] Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2008 Jan;21(1):172-88. doi: 10.1021/tx700210j. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18052107.
- [119] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20015486.
- [120] Zalli A, Jovanova O, Hoogendijk WJ, Tiemeier H, Carvalho LA. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1669-78. doi: 10.1007/s00213-015-3919-9. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25877654; PMCID: PMC4828485.
- [121] McMartin SE, Jacka FN, Colman I. The association between fruit and vegetable consumption and mental health disorders: evidence from five waves of a national survey of Canadians. *Prev Med*. 2013 Mar;56(3-4):225-30. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.12.016. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23295173.
- [122] Menzel, J., Jabakhanji, A., Biemann, R. et al. Revisão sistemática e meta-análise das associações de dietas veganas e vegetarianas com biomarcadores inflamatórios. *Sci Rep* 10 , 21736 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78426-8>
- [123] łoniewski I, Misera A, Skonieczna-Żydecka K, Kaczmarczyk M, Kaźmierczak-Siedlecka K, Misiak B, Marlicz W, Samochowiec J. Major Depressive Disorder and gut microbiota - Association not causation. A scoping review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110111. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110111. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32976952.
- [124] Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Resposta clínica e metabólica à administração de probióticos em pacientes com transtorno depressivo maior: um estudo randomizado, duplo ensaio cego, controlado por placebo. *Nutrição*. 2016 mar;32(3):315-20. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003. Epub 2015 Set 28. PMID: 26706022.
- [125] Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci*. 2020 Mar;23(3):237-250. doi: 10.1080/1028415X.2018.1493808. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29985786.

- [126] Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, Krantic S. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2022 Mar 5;17(1):19. doi: 10.1186/s13024-022-00522-2. PMID: 35248147; PMCID: PMC8898063.
- [127] Lazar E, Sherzai A, Adeghate J, Sherzai D. Disbiose intestinal, resistência à insulina e doença de Alzheimer: revisão de uma nova abordagem para neurodegeneração. *Front Biosci (Schol Ed).* 30 de junho de 2021;13(1):17-29. doi: 10.52586/S550. PMID: 34256527.
- [128] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017 Oct 19;7(1):13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y. PMID: 29051531; PMCID: PMC5648830.
- [129] Wong MW, Yi CH, Liu TT, Lei WY, Hung JS, Lin CL, Lin SZ, Chen CL. Impacto das dietas veganas na microbiota intestinal: uma atualização sobre as implicações clínicas. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2018 out-dez;30(4):200-203. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_21_18. PMID: 30305781; PMCID: PMC6172896.
- [130] Kohnert E, Kreutz C, Binder N, Hannibal L, Gorkiewicz G, Müller A, Storz MA, Huber R, Lederer AK. Changes in Gut Microbiota after a Four-Week Intervention with Vegan vs. Meat-Rich Diets in Healthy Participants: A Randomized Controlled Trial. *Microorganisms.* 2021 Mar 31;9(4):727. doi: 10.3390/microorganisms9040727. PMID: 33807447; PMCID: PMC8066554.
- [131] Bakaloudi DR, Halloran A, Rippin HL, Oikonomidou AC, Dardavesis TI, Williams J, Wickramasinghe K, Breda J, Chourdakis M. Ingestão e adequação da dieta vegana. Uma revisão sistemática da evidencia. *Clin Nutr.* 2021 maio;40(5):3503-3521. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.035. Epub 2020 7 de dezembro. PMID: 33341313.
- [132] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2019 Apr 17;6:47. doi: 10.3389/fnut.2019.00047. PMID: 31058160; PMCID: PMC6478664.
- [133] Ling Z, Zhu M, Yan X, Cheng Y, Shao L, Liu X, Jiang R, Wu S. Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 4;8:634069. doi: 10.3389/fcell.2020.634069. PMID: 33614635; PMCID: PMC7889981.
- [134] Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666. PMID: 23377209.
- [135] Schmidt JA, Rinaldi S, Scalbert A, Ferrari P, Achaintre D, Gunter MJ, Appleby PN, Key TJ, Travis RC. Plasma concentrations and intakes of amino acids in male meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Mar;70(3):306-12. doi: 10.1038/ejcn.2015.144. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26395436; PMCID: PMC4705437.

[136] Adeva MM, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Resistência à insulina e o metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada em humanos. *Aminoácidos*. 2012 jul;43(1):171-81. doi: 10.1007/s00726-011-1088-7. Epub 2011 8 de outubro. PMID: 21984377.

[137] Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, Young T, Praschak-Rieder N, Wilson AA, Houle S. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Nov;63(11):1209-16. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1209. PMID: 17088501.

[138] Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7. PMID: 18494537.

[139] Dixon Clarke SE, Ramsay RR. Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011 Jul;118(7):1031-41. doi: 10.1007/s00702-010-0537-x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190052.