

Neuronutrição: Um estudo de revisão sobre o uso de nutrientes, isolados e combinados, no controle dos sintomas de estresse e/ou ansiedade

Neuronutrition: A review study on the use of nutrients, both alone and combined, in the control of stress and/or anxiety symptoms

Laura Rodrigues Macari^{1*}, Larissa Palma¹, Bianca Garcia Bunemer Guerra¹, Izabela Pereira Vatanabe¹

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: lauramacari@hotmail.com]

Data de submissão: 26 de outubro de 2022

Data de aceite: 07 de novembro de 2022

Data de publicação: 21 de novembro de 2022

RESUMO

O surgimento de um vírus com alto potencial letal, o COVID-19, levou a um grande aumento dos casos de estresse e ansiedade na população mundial, transformando o cenário já preocupante, em um panorama ainda mais alarmante. Considerando a gravidade dos impactos gerados pelas condições, é incontestável a necessidade do planejamento de terapêuticas efetivas aos quadros. Neste sentido, a neuronutrição tem despontado ao demonstrar a efetividade de compostos bioativos nutricionais como estratégias promissoras, não farmacológicas e seguras para esta finalidade. Nesse contexto, este estudo apresenta uma revisão narrativa-reflexiva e contempla achados sobre os principais nutrientes que atuam efetivamente no controle de sintomas de estresse e/ou ansiedade e fomenta a importância e o potencial destes nutrientes através da dieta e/ou suplementação, para a terapêutica dos quadros e prevenção de agravos. A abordagem clínica pautada nos fundamentos abordados neste estudo, representa progresso com relação à temática e poderá fortalecer as terapêuticas convencionais.

Palavras Chaves: Nutrientes; Vitaminas; Terapia; Ansiedade; Estresse.

ABSTRACT

The emergence of a virus with high lethal potential, COVID-19, has led to a spark in cases of stress and anxiety in the world population, amplifying the current mental health scenario into an even more alarming situation. Considering the gravity of the impacts generated by the conditions, the need to plan effective therapies for the cadres is undeniable. Neuronutrition has emerged by demonstrating the effectiveness of nutritional bioactive compounds as promising, non-pharmacological and safe strategy for this purpose. In this way, through the present narrative-reflective review, this study gathers findings on the main nutrients that successfully act in control of symptoms of stress and/or anxiety and foment the importance and potential of these nutrients through diet and/or supplementation, for treatment of conditions and prevention of aggravation. The clinical approach based on the fundamentals discussed in this study may represent progress in relation to the theme and fortifies conventional therapeutic methods.

Keywords: Nutrients; Vitamins; Therapy; Anxiety; Stress.

INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma resposta natural do ser humano a uma série de situações ou eventos ameaçadores¹. No entanto, quando excessiva e desproporcional em relação ao estímulo, pode desencadear transtornos maiores e mais limitantes^{2,3}. Neste caso, o indivíduo afetado pode apresentar quadros de apreensão, tensão, medo e inquietação⁴, acompanhados por sintomas desagradáveis e comprometedores como falta de ar, dores de cabeça, náuseas e dores abdominais⁵.

Os transtornos de ansiedade afetam a população em todas as faixas etárias, incluindo crianças, adolescentes⁶, adultos⁷ e idosos⁸. Evidências apontam que a natureza debilitante da condição causa prejuízo significativo no funcionamento social, afetivo e profissional dos indivíduos afetados⁹, sendo assim, a condição está relacionada à diminuição da qualidade de vida, ao desenvolvimento de agravos secundários relacionados à saúde^{10,11} e ao aumento das taxas de mortalidade¹².

Globalmente, estima-se que mais de 45 milhões de incidentes em saúde sejam atribuídos aos transtornos de ansiedade¹³. Com a chegada da pandemia de COVID-19, já em seu primeiro ano, a prevalência global de ansiedade e depressão aumentou em 25%, de acordo com um resumo científico divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{14,15}.

O aparecimento de um vírus com alto potencial letal, levou a um grande aumento da pressão psicológica sobre a população mundial³. Um evento como este ocasiona perturbações emocionais, biológicas e sociais que afetam a

capacidade de enfrentamento de toda uma sociedade, em variados níveis de intensidade e propagação, causando por consequência impactos diretos na saúde mental dos envolvidos¹⁵. Ademais, do ponto de vista biológico, o vírus da COVID-19 mostrou-se capaz de gerar um importante quadro de neuroinflamação, recentemente muito associado à condição de ansiedade^{16,17,18}. O dano neuronal generalizado causado pela infecção do vírus, em seu estágio agudo, parece ser o resultado de respostas imunes anormais/hiperativas e da tempestade de citocinas pró-inflamatórias¹⁶.

Considerando a expansão e gravidade dos impactos do estresse e da ansiedade na sociedade atual, é incontestável a necessidade de intervenção e manejo adequados para as condições, que sejam administrados preferencialmente de forma precoce¹¹. As terapêuticas envolvidas nos quadros podem ser divididas em: farmacológicas e não farmacológicas. Há décadas, muitos estudos têm explorado a modalidade não farmacológica, uma vez que consiste em uma estratégia com um perfil de segurança tranquilizador, vantagens financeiras e facilidade de acesso¹⁹.

Através de evidências recentes, entende-se que a nutrição subótima ou seja, a ingestão insuficiente de alguns nutrientes, enquanto precursores de neurotransmissores importantes, pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de estresse e ansiedade; assim sendo, a correção de deficiências nutricionais apresenta-se como um alvo potencial para prevenção e controle de sintomas de ansiedade e estresse²⁰⁻²³.

Recentemente, uma área de conhecimento, envolvendo as temáticas, tem demonstrado grande ascensão. A neuronutrição desponta como uma área de conhecimento capaz de indicar a efetividade de compostos bioativos nutricionais e seus potenciais neuroterapêuticos²³. Em vista disso, consiste em uma ciência emergente em que se é possível analisar a influência nutricional no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos²⁵. Neste sentido, é considerada uma peça importante na terapêutica, pertencente à categoria não-farmacológica, de controle de estresse, dos sintomas de ansiedade e outras desordens^{24,25}.

Considerando a situação atual mundial, marcada por importantes índices relacionados ao estresse e ansiedade e, mais recentemente, agravada pela pandemia de COVID-19, o presente artigo busca reunir evidências a respeito do uso de nutrientes, utilizados de forma isolada e combinada através de suplementos ou multivitamínicos, no controle de sintomas de estresse e ansiedade.

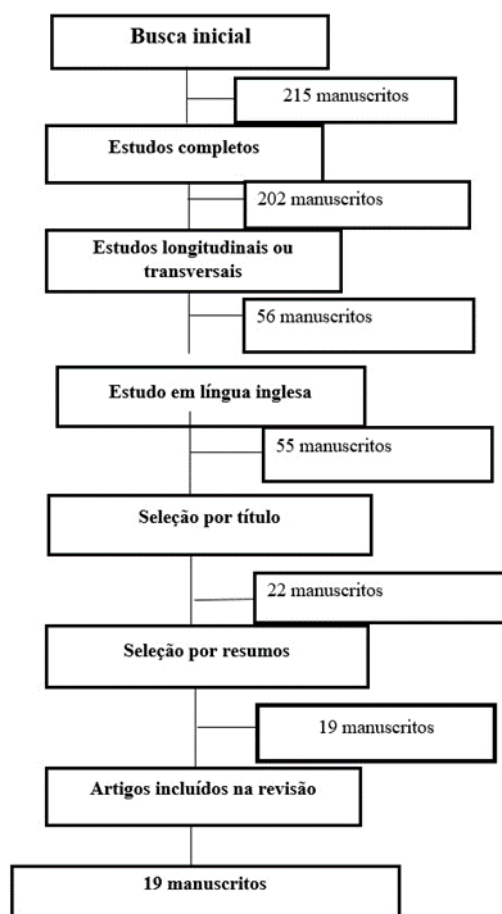
MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa-reflexiva baseada na literatura. As pesquisas foram realizadas na base de dados eletrônica (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov) e os descritores de busca foram definidos por meio do *Medical Subject Headings* (Mesh), utilizando o vocabulário estruturado com os termos em inglês + operador booleano "Nutrients", OR "Vitamins", AND "Therapy", AND "Anxiety" AND "Stress".

Os artigos foram incluídos no presente estudo de acordo com os seguintes critérios: (1) artigos dentro da temática publicados até maio de 2022, (2) artigos escritos em língua inglesa, (3) artigos em texto completo publicados em periódicos revisados por pares, (4) artigos com desenho transversal ou longitudinal. Não houve maiores restrições quanto às datas de publicação dos artigos, desde que publicados até a data limite de busca. Revisões sistemáticas, metanálises, relatos de casos ou resumos não foram incluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento bibliográfico, a partir da base de dados PubMed, foram obtidos 55 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos por este estudo. Posteriormente a leitura de títulos e resumos, 19 trabalhos foram selecionados por se enquadrarem na temática do presente estudo. Desta forma, estes artigos foram lidos na íntegra e incluídos na amostra final deste estudo. As etapas de seleção dos estudos estão dispostas na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos do estudo, pesquisados em maio de 2022

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Mediante a seleção apresentada, elaborou-se a tabela 1 na qual estão reunidos e apresentados

alguns dados fundamentais extraídos dos artigos revisados pelo presente estudo.

Tabela 1. Dados fundamentais dos estudos revisados, quanto a: autoria/ano, título, indexação, categoria e objetivos

AUTORIA/ ANO	TÍTULO DO ARTIGO	INDEXAÇÃO	OBJETIVOS
Eriksson et al, 2020	<i>“L-Cysteine Containing Vitamin Supplement Which Prevents or Alleviates Alcohol-related Hangover Symptoms: Nausea, Headache, Stress and Anxiety”</i>	<i>Alcohol and Alcoholism</i>	Observar os efeitos do aminoácido <i>L</i> -cisteína sobre os efeitos colaterais relacionados ao álcool (náusea, dor de cabeça, estresse e ansiedade)
Harris et al, 2011	<i>“The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men”</i>	<i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i>	Investigar os efeitos de um suplemento multivitamínicos, mineral e de ervas sobre o humor e o estresse em um grupo de idosos e saudáveis

Hidese et al, 2019	<i>“Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial”</i>	<i>Nutrients</i>	Examinar os possíveis efeitos da administração de L-teanina nos sintomas relacionados ao estresse e nas funções cognitivas em adultos saudáveis
Jaatinen et al., 2014	<i>“Effects of daily intake of yoghurt enriched with bioactive components on chronic stress responses: a double-blinded randomized controlled trial”</i>	<i>International Journal of Food Sciences and Nutrition</i>	Investigar a capacidade de componentes bioativos do leite para melhorar o enfrentamento do estresse no cotidiano
Kaplan et al., 2015	<i>“A randomised trial of nutrient supplements to minimise psychological stress after a natural disaster”</i>	<i>Psychiatry Research</i>	Analisar a eficiência do consumo de micronutrientes, administrados por meio de multivitamínicos, na depressão, ansiedade e estresse em indivíduos vítimas de estresse psicológico após um evento natural altamente estressante (inundações)
Karbownik et al, 2020	<i>“Effect of Supplementation with Saccharomyces Boulardii on Academic Examination Performance and Related Stress in Healthy Medical Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial”</i>	<i>Nutrients</i>	Determinar se a suplementação de 30 dias com simbiótico melhora o desempenho acadêmico e estresse em estudantes de medicina
Martínez-Rodríguez et al, 2022	<i>“Anxiolytic Effect and Improved Sleep Quality in Individuals Taking Lippia citriodora Extract”</i>	<i>Nutrients</i>	Analisar a eficácia do extrato de verbena de limão na redução do estresse e melhora na qualidade do sono
Nishida et al, 2019	<i>“Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adult Exposed to Chronic Stress: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study”</i>	<i>Nutrients</i>	Avaliar se o consumo prolongado de comprimido contendo o probiótico <i>Lactobacillus Gasseri</i> , seria capaz de reduzir o estresse e a melhorar a qualidade de sono em adultos jovens expostos ao estresse crônico
Pouteau et al, 2018	<i>“Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial”</i>	<i>Plos one</i>	Comparar o efeito do Magnésio isolado e associado à vitamina B6, no controle do estresse

Quero et al, 2021	<i>“Differential Health Effects on Inflammatory, Immunological and Stress Parameters in Professional Soccer Players and Sedentary Individuals after Consuming a Synbiotic. A Triple Blinded, Randomized, Placebo Controlled Pilot Study”</i>	<i>Nutrients</i>	Verificar os possíveis efeitos imunofisiológicos de um suplemento nutricional (simbiótico) em sedentários e atletas
Rucklidge et al, 2011	<i>“Micronutrients reduce stress and anxiety in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder following a 7.1 earthquake”</i>	<i>Psychiatry Research</i>	Verificar se alguns micronutrientes são capazes de reduzir estresse e ansiedade em adultos com TDAH expostos a um evento natural altamente estressante (terremoto)
Rucklidge et al, 2012	<i>“Shaken but unstirred? Effects of micronutrients on stress and trauma after an earthquake: RCT evidence comparing formulas and doses”</i>	<i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i>	Comparar duas fórmulas de micronutrientes e avaliar seu impacto nas emoções e no estresse relacionados a um evento natural altamente estressante (terremoto)
Rucklidge et al., 2014	<i>“Psychological functioning 1 year after a brief intervention using micronutrients to treat stress and anxiety related to the 2011 Christchurch earthquakes: a naturalistic follow-up”</i>	<i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i>	Investigar se os micronutrientes, administrados por meio de multivitamínicos, continuaram a conferir benefícios no estado de estresse mesmo 1 ano do após um evento natural altamente estressante (terremoto)
Salleh et al, 2021	<i>“Effects of Probiotics on Anxiety, Stress, Mood and Fitness of Badminton Players”</i>	<i>Nutrients</i>	Determinar os efeitos da suplementação de probióticos, através do consumo de uma bebida rica em <i>Lactobacillus Casei Shirota</i> , na ansiedade, estresse, humor e condicionamento físico de jogadores de Badminton
Schaafsma et al, 2021	<i>“The Effect of A Whey-Protein and Galacto-Oligosaccharides Based Product on Parameters of Sleep Quality, Stress, and Gut Microbiota in Apparently Healthy Adults with Moderate Sleep Disturbances: A Randomized Controlled Cross-Over Study”</i>	<i>Nutrients</i>	Avaliar a melhora da qualidade do sono, microbiota intestinal e redução do estresse em adultos saudáveis com a implementação de um produto a base de proteína do leite e Galacto-olissacarídeos.

Stough et al, 2011	<i>“The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B-complex on work stress”</i>	<i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i>	Analisar a eficácia de altas doses de vitaminas do complexo B no humor, tensão e estresse crônico no trabalho
Unno et al, 2018	<i>“Stress-Reducing Function of Matcha Green Tea in Animal Experiments and Clinical Trials”</i>	<i>Nutrients</i>	Avaliar os efeitos da L-teanina através do consumo da bebida Matchá (chá rico neste nutriente) na redução do estresse
Verschoor et al, 2010	<i>“Effects of an acute α-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals”</i>	<i>British Journal of Nutrition</i>	Investigar a ação da α -Lactalbumina no humor e hedônica alimentar em indivíduos com ansiedade
White et al, 2016	<i>“Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an L-Theanine-Based Nutrient Drink: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial”</i>	<i>Nutrients</i>	Observar os efeitos de uma bebida nutritiva a base de L-teanina nas respostas de humor a um estressor cognitivo de multitarefas

*TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade)

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

*Lista de ingredientes e doses do BeroccaTM, CNETM e EMP+ podem ser encontradas no estudo de Rucklidge e cols⁷⁵ e em www.truehope.com;

*Lista de ingredientes e doses do CNE4 e CNE8 podem ser encontradas no estudo de Rucklidge e cols⁷⁹;

*Lista de ingredientes e doses do Executivo B ativo pode ser encontrada no estudo de Stough e cols⁸⁰;

*Lista de ingredientes e doses do BSMV pode ser encontrada no estudo de Kaplan e cols⁷⁴;

*Lista de ingredientes e doses do Swisse Men's Ultivite W pode ser encontrada no estudo de Harris e cols⁷⁸.

Os manuscritos selecionados para esta revisão foram analisados e seus principais dados, tais como: autoria, métodos de mensuração de ansiedade/estresse, compostos

nutricionais ou nutrientes analisados e principais resultados encontrados, estão reunidos e apresentados na tabela 2.

Tabela 02. Principais achados dos estudos revisados, quanto a: autoria/ano, mensuração, nutrientes e resultados.

AUTORIA/ ANO	MENSURAÇÃO	NUTRIENTE OU COMPOSTO NUTRICIONAL	RESULTADOS
Eriksson et al., 2020	AUDIT; Likert Scales e avaliação de cortisol e testosterona salivar	<i>L</i> -cisteína	600 mg da <i>L</i> -cisteína foi capaz de prevenir ou aliviar o estresse e a ansiedade em pacientes saudáveis expostos ao estresse da ressaca após o consumo de 1,5 g/kg de álcool (por 3 horas) ($p=0,039$).
Harris et al., 2011	GHQ, DASS-21, PASS, POMS e escala de humor analógica.	<i>Swisse Men's Ultivite W</i> (Suplemento multivitamínico a base de minerais, antioxidantes, vitaminas e estratos de ervas)	Comparado ao placebo, o multivitamínico consumido diariamente por 8 semanas gerou redução significativa ($p=0,033$) na pontuação geral em uma escala de ansiedade e estresse, bem como uma melhora no estado de alerta e funcionamento de homens idosos saudáveis.
Hidese et al., 2019	SDS	<i>L</i> -teanina	200mg de <i>L</i> -teanina diariamente por 4 semanas, reduziu significativamente ($p\leq 0,01$) os sintomas relacionados ao estresse em pacientes adultos saudáveis.
Jaatinen et al., 2014	STAI, POMS, cortisol salivar, medidas de PA e de VFC, Actigrafia (medida de parâmetros do sono e a atividade motora)	Iogurte enriquecido com α -lactalbumina, tripeptídeos de caseína e vitaminas do complexo B	Após 4 semanas de consumo diário do iogurte enriquecido com bioativos, os pacientes com estresse crônico submetidos ao tratamento, apresentaram menor sensação de ineficiência ($p<0,05$), maiores índices de vigor ($p<0,05$), maior variação na frequência cardíaca ($p<0,05$) e melhora no índice de recuperação ($p<0,05$).
Kaplan et al., 2015	DASS, CGI, IES-R, TESS, Escala de avaliação de insônia de Pittsburgh e Questionário de dieta por Baker	Vitamina D, complexo B e BSMV (minerais e vitaminas do complexo B de amplo espectro)	1 cápsula ao dia de vitamina D teve uma melhora autorrelatada em ansiedade e estresse, associados a um desastre natural altamente estressante (inundação), em 17% dos participantes, enquanto o complexo B em 42% e o BSMV em 57%.

Karbownik et al., 2020	Notas dos exames finais, Cortisol e metanefrina salivares e medida de frequência de pulso	<i>Saccharomyces boulardii</i> (simbiótico)	A suplementação diária do simbiótico com <i>Saccharomyces boulardii</i> não afeta significativamente o desempenho acadêmico sob estresse, nem alivia a ansiedade do estado ou previne o aumento do cortisol salivar e da metanefrina.
Martínez et al., 2022	PSS, PSQI, cortisol sanguíneo, Fitbit Charge 2 e JAMOV	Extrato de verbena de limão	Foi observado uma melhora no estresse e na qualidade do sono após 2 meses de uso do extrato de verbena de limão (-10,7% em comparação com a linha de base ($p<0,05$)).
Nishida et al., 2019	STAI e PSQI	<i>Lactobacillus Gasseri</i> CP2305	Comprimidos contendo o <i>Lactobacillus Gasseri</i> CP2305, tomados diariamente por 24 semanas, melhoraram o estado de saúde mental, humor depressivo e a ansiedade, em relação ao placebo ($p<0,05$), em pacientes adultos jovens e saudáveis. Adicionalmente o CP2305 também colaborou com a melhora na qualidade do sono que está relacionada à ansiedade.
Pouteau et al., 2018	Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-42)	Magnésio e vitamina B6	O Magnésio isoladamente e associado à vitamina B6 reduziram os níveis de estresse (Mg-vit B6 = 44,9% e Mg = 42,4%), desde o início até o final das 8 semanas de tratamento, em adultos saudáveis.
Quero et al., 2021	SF-36, STAI, PSS	<i>Gasteel Plus</i> (suplemento nutricional simbiótico)	200mg de <i>Gasteel Plus</i> , composto de cepas probióticas, ingerido diariamente gerou melhora significativa ($p<0,05$) nos níveis percebidos de ansiedade e estresse, fadiga e depressão, bem como gerou melhora na qualidade do sono de jogadores profissionais de futebol.
Rucklidge et al., 2011	DASS	EMP+ (14 vitaminas, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes)	O uso dos micronutrientes que compõem o EMP+ em pacientes com TDAH, por duas semanas, influenciou positivamente nas respostas emocionais de estresse e ansiedade ($p=0,69$), decorrentes de um evento altamente estressante (terremoto).

Rucklidge et al., 2012	DASS-42; IES-R; TESS; CGI-I; autorrelato de eventos adversos, dieta semanal e consumo de maus hábitos;	BeroccaTM (fórmula de vitaminas do complexo B) e CNETM (14 vitaminas, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes) e CNE8 (suplemento nutricional de base mais ampla de alta dose compostos por minerais, aminoácidos e antioxidantes).	Ao longo de 4 semanas de tratamento, todos os grupos estudados apresentaram declínios significativos nos sintomas estresse agudo ($p<0,001$). Os grupos CNETM experimentaram redução mais significativa de pensamentos intrusivos em comparação com BeroccaTM ($p = 0,05$), no entanto, o grupo CNE8 relatou maior melhora no humor, ansiedade e energia ($p<0,05$).
Rucklidge et al., 2014	DASS-42, IES-R, TESS, CGI-I	BeroccaTM (fórmula de vitaminas do complexo B); CNE4 e CNE8 (suplemento nutricional de base mais ampla de baixa e alta dose compostos por minerais, aminoácidos e antioxidantes);	Ambos os grupos tratado e controle experimentaram melhora significativa no funcionamento psicológico em comparação com o final do estudo. No entanto, os participantes tratados tiveram melhores resultados a longo prazo na maioria das medidas em comparação com os controles.
Salleh et al., 2021	Questionários de ansiedade CSAI-2R, de estresse PSS e de humor BRUMS	<i>Lactobacillus casei Shirota</i> (probióticos)	O consumo de probióticos mostrou redução de 16% nos níveis de ansiedade e 20% do estresse entre jogadores universitários de <i>Badminton</i> .
Schaafsma et al., 2021	DASS-42, cortisol salivar	Produto à base de proteína de soro de leite, Galacto-oligossacarídeos, vitaminas e minerais	Após 6 meses, a suplementação diária com um produto à base do probiótico, reduziu significativamente ($p<0,05$) os níveis de cortisol salivar em adultos saudáveis com distúrbios do sono, gerando melhora no estado de estresse dos mesmos.
Stough et al., 2011	NEO-PI-R, STAI, POMS, PSQ e OSI-R	Executivo B ativo (fórmula de vitaminas majoritariamente do complexo B)	O grupo combinado de vitamina B relataram uma redução significativa na tensão pessoal ($p=0,02$), a partir da semana 4 até à semana 12 de tratamento. Os grupos de tratamento com complexo de vitamina B relataram uma tensão pessoal significativamente menor ($p=0,02$), redução na confusão ($p=0,051$) e no humor deprimido/abatido ($p=0,041$) após

			12 semanas.
Unno et al., 2018	Avaliação subjetiva de ansiedade (humanos) e a supressão da hipertrofia adrenal (camundongos)	L-teanina	A bebida Matcha, rica em L-teanina, consumida diariamente (3 gramas) reduziu a ansiedade e a reação ao estresse, em estudantes saudáveis. Em camundongos, em uma concentração 0,32 mg/kg, suprimiu a hipertrofia adrenal decorrente de estresse.
Verschoor et al., 2010	Quantificação plasmática de um painel de fosfolipídios biomarcadores (10 lipídios e 8 espécies de fosfatidilcolina)	α -Lactoalbumina	O uso de 40g de α -lactoalbumina por dois dias consecutivos gerou melhora ($p=0,014$) sobre a hedônica alimentar (apetite a alimentos mais palatáveis) em pessoas com alto grau de ansiedade após estresse agudo.
White et al., 2016	Magnetoencefalografia (MEG) e STAI	L-teanina	A bebida nutritiva à base de L-teanina reduziu a resposta subjetiva de estresse após uma hora ($p=0,006$), reduziu a resposta do cortisol salivar após três horas ($p=0,047$) e aumentou a atividade oscilatória alfa detectada por sensores magnetoencefálicos, em adultos saudáveis

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test; **Berocca™:** Berocca Performance™; **BRUMS:** Brunel Mood Scale; **BSMV:** Broad Spectrum Mineral; **CGI-I:** Modified Clinical Global Impressions; **CNETM – CNE8:** alta dose; **CNETM – CNE4:** baixa dose; **CSAI-2R:** Competitive State Anxiety Inventory; **DASS-42:** Depression Anxiety and Stress Scale; **EMP+:** EMPowerplus; **GHQ:** General Health Questionnaire; **IES-R:** Impact of Event Scale Revised; **NEO-PI-R:** NEO Personality Inventory-Revised; **OSI-R:** Occupational Stress Inventory-Revised; **PA:** pressão arterial; **POMS:** Profile of Mood Scale; **PSQ:** Personal Strain Questionnaire; **PSQI:** Pittsburgh Sleep Quality Index; **PSS:** Perceived Stress Scale; **SDS:** Self-rating Depression Scale; **SF-36:** Short Form Health Survey; **STAI:** State-Trait Anxiety Inventory; **TESS:** Traumatic Exposure Severity Scale; **VFC:** variabilidade da frequência cardíaca;

Esta revisão se pautou na relevância e emergência dos temas ansiedade e estresse, principalmente após o cenário vivido nos últimos anos pela pandemia por COVID-19. Atualmente, o estresse é um dos transtornos psicológicos mais prevalentes, atingindo 90% da população mundial²⁶, ao passo que os transtornos de ansiedade estão entre os quadros neuropsiquiátricos mais comuns na clínica, alcançando cerca de 33% de indivíduos no

mundo²⁷⁻³⁰. Tanto o estresse quanto a ansiedade, quando crônicos, estão associados ao desenvolvimento de depressão, transtornos ansiosos e de humor e várias outras doenças relacionadas^{31,32}. Desta forma, atuar nas alterações induzidas pelo estresse/ansiedade, através de medidas alimentares, pode representar uma colaboração e avanço às terapêuticas tradicionais, além de constituir uma estratégia terapêutica potencialmente segura, eficaz e

conveniente. Com base nisto, evidências apontam que o controle alimentar, através da suplementação e/ou correção de deficiências de alguns, apresenta-se como um potencial plano terapêutico para controle de transtornos de ansiedade e estresse³³⁻³⁶. Posto isto, a seguir são reunidos os principais nutrientes, efetivos na terapêutica das condições, apresentados pelos estudos revisados.

***L*-teanina**

A *L*-teanina é um aminoácido encontrado principalmente na planta *Camellia Sinensis*, e é atualmente aprovada como um aditivo alimentar no Japão. Tornou-se popular por ser um dos constituintes do chá verde e por atuar aumentando os níveis de dopamina e serotonina, assim como por induzir a atividade cerebral correlacionado a um estado de relaxamento³⁷.

White e cols³⁸ apontaram que após uma hora de seu consumo, uma bebida à base de *L*-teanina, foi capaz de reduzir o estresse auto percebido ($p=0,006$) em sujeitos submetidos a um estressor cognitivo/multitarefa. As quatro tarefas utilizadas foram: processamento matemático, *Stroop* (teste de cores), busca de memória e rastreamento psicomotor. Após três horas de sua ingestão o estudo observou redução significativa ($p=0,047$) nos níveis de cortisol salivar. Considerando que o cortisol é um hormônio que realiza a mediação da resposta ao estresse e é liberado pelas glândulas adrenais à medida que o corpo percebe os estímulos estressantes³⁹, a *L*-teanina demonstrou resultados diretos na redução objetiva do estresse fisiológico e autopercebido.

O efeito de redução de estresse da *L*-teanina

também foi investigado em um estudo com animais. Unno e cols⁴⁰, examinaram os efeitos deste aminoácido através da bebida *Matcha* (chá rico neste nutriente). A avaliação de redução do estresse, em animais, foi realizada através da supressão da hipertrofia adrenal, enquanto que em humanos, medidas subjetivas e de quantificação da atividade de α -amilase salivar foram utilizadas.

Evidências apontam que as alterações na atividade da α -amilase estão associadas à ansiedade e ao estresse, demonstrando que esta enzima pode ser um possível biomarcador para as condições⁴¹. Paralelamente, a supressão da hipertrofia adrenal também denota redução dos níveis de estresse, uma vez que a glândula adrenal é a principal produtora de hormônios do estresse⁴². Sendo assim, a exposição crônica a estímulos estressantes tem como resultado o aumento do peso adrenal, comumente identificada como hipertrofia adrenal⁴³.

Colaborando com os achados supracitados, Unno e cols⁴⁰ apresentaram que 3 gramas de *L*-teanina, consumida diariamente, reduziu a ansiedade em estudantes saudáveis, enquanto que em camundongos, em uma concentração de 0,32 mg/kg, foi capaz de suprimir significativamente a hipertrofia adrenal ($p<0,05$).

Além da possível eficácia no tratamento da depressão clínica⁴⁴, em um estudo mais recente, Hidese e cols⁴⁵ sugerem que a *L*-teanina pode ser um reagente psicoativo amplamente útil para melhorar a saúde mental em humanos. Posteriormente, mostraram os efeitos da *L*-teanina na promoção da saúde mental em adultos saudáveis. Nesta população, o estudo comprovou

que 200mg do ativo diariamente, por 4 semanas, reduziu significativamente ($p \leq 0,01$) os sintomas relacionados ao estresse em pacientes adultos saudáveis.

Os mecanismos pelos quais a *L*-teanina exerce seus efeitos farmacológicos não foram completamente elucidados. Tem sido evidenciado que este aminoácido está relacionado com o aumento da produção de ondas α -cerebrais, provocando um estado de relaxamento e modulação da atividade de humor. Este evento, por sua vez, está supostamente relacionado ao aumento da produção de serotonina, dopamina e de outros neurotransmissores^{46,47}.

Probióticos

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos iguais ou semelhantes aos encontrados na microbiota humana, capazes de promover a digestão de alimentos, influenciar na imunidade e colaborar para o bom funcionamento de todo o corpo⁴⁸. Nos últimos anos, a suplementação alimentar com probióticos surgiu como uma estratégia promissora no auxílio de quadros de ansiedade e estresse, contudo poucas cepas foram testadas até o momento⁴⁹.

Em muitos estudos, assim como no de Cryan e cols⁵⁰, são mostrados os impactos do desequilíbrio da microbiota intestinal na função cerebral. O sistema de comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro demonstrou ter um papel importante no controle do humor, reconhecimento e comportamento humano. Em estudos com animais pode-se notar que a administração de probióticos modula a

regulação do *feedback* negativo mediado pelo hipocampo e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), atenuando a dor e o comportamento de risco induzidos pelo estresse. Ademais, o consumo destes ativos demonstrou relação com alívio dos distúrbios de humor, através de sinais enviados via nervo vago aferente⁵¹, sendo assim, conforme descrito no estudo de Dinan e cols⁵², nasce o termo “psico-bióticos”, referindo-se a todos os microativos vivos que conferem benefícios à saúde mental.

Nishida e cols⁵³ apresentaram que o consumo de comprimidos, contendo o probiótico *Lactobacillus Gasseri*, diariamente por 24 semanas em jovens, foi capaz de melhorar o estado mental, reduzindo o estresse crônico ($p=0.014$) e otimizando a qualidade de sono ($p=0.041$). Colaborando com este, o estudo Salleh e cols⁵⁴ determinaram os efeitos do consumo diário de uma bebida rica em *Lactobacillus Casei Shirota*, na ansiedade competitiva e estresse, em jovens atletas. Este estudo encontrou que a suplementação probiótica foi capaz de gerar redução significativa dos níveis de ansiedade (16%) e estresse (20%) nesta população.

Adicionalmente, foram encontrados achados sobre os *Galacto-Oligossacarídeos*. Estes sacarídeos são elementos naturais presentes no leite e em alguns vegetais, categorizados como prebióticos (carboidrato não digerível, metabolizado seletivamente por probióticos)⁵⁵. O estudo de Schaafsma e cols⁵⁶ investigou o uso de um produto à base da proteína de soro de leite, *Galacto-Oligossacarídeos*, vitaminas e minerais. Esta pesquisa identificou que este novo produto reduziu significativamente ($p < 0,05$) os

níveis de cortisol salivar em adultos saudáveis com distúrbios do sono, gerando melhora no estado de estresse dos mesmos.

Recentemente, Quero e cols⁵⁷ apresentaram resultados com relação ao *Gasteel Plus*, suplemento nutricional simbiótico contendo uma mistura de cepas probióticas e vitaminas (*Bifidobacterium Lactis*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Bifidobacterium Longum* e *Frutooligosacarídeos*, 1,5mg de zinco, 8,25µg de selênio e 0,75µg de vitamina D). O estudo apresentou que 200mg do prebiótico, ingerido diariamente, gerou melhora significativa ($p<0,05$) nos sintomas de ansiedade e estresse, fadiga e depressão, bem como melhora na qualidade do sono de jogadores profissionais de futebol.

Os probióticos, idênticos ou semelhantes aos encontrados na microbiota humana, demonstram uma interação cerebral importante, com efeitos diretos na redução do estresse e da ansiedade, assim como supracitado⁵⁸. Apesar de concluir que eles interferem de forma positiva na melhora dos sintomas envolvidos nas condições, maiores estudos devem ser realizados a fim de revelar por quais mecanismos a ingestão dos probióticos geram esses efeitos⁵⁴.

Magnésio (Mg)

O magnésio é um mineral importante, encontrado em oleaginosas, peixes gordurosos, produtos lácteos, vegetais verde-escuro, entre outros. O nutriente está ligado à produção de hormônios que regulam o nível de cálcio no sangue e absorção vitamina D⁵⁹. O nível de magnésio pode ser controlado por alguns

hormônios liberados na corrente sanguínea, incluindo catecolaminas, hormônio adrenocorticotrófico e cortisol. Quando ocorre um estímulo estressante, a liberação de hormônios associados ao estresse cria um círculo vicioso de resistência reduzida e maior depleção de magnésio⁶⁰.

Foi comprovado que o magnésio desempenha um papel fundamental na atividade dos sistemas psiconeuroendócrinos, nas vias biológicas e na transdução associadas à fisiopatologia da depressão⁶¹. Boyle e cols⁶¹, contribuíram através de um estudo de revisão sistemática, demonstrando um efeito benéfico do Mg na ansiedade subjetiva em indivíduos afetados à condição.

O estudo de Pouteaul e cols⁶³, comprovou que, em adultos saudáveis, o Mg isoladamente ou associado a vitamina B6, reduziu substancialmente a pontuação em uma subescala de estresse (DASS-42), desde o início até o final do tratamento de oito semanas (Mg-vit B6 = 44,9% e Mg = 42,4%). Estes achados contribuíram, portanto, com as evidências prévias, fortalecendo o potencial do elemento na terapêutica do estresse e ansiedade.

Uma série de potenciais vias mecanicistas podem explicar a relação entre magnésio e ansiedade. Dentre elas, a mais difundida aponta que o Mg age atenuando a atividade do eixo Hipotalâmico Pituitário Adrenal (HPAA), elemento central do sistema de resposta ao estresse. A ativação do eixo HPAA instiga respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais adaptativas para lidar com as demandas estressantes, tal qual a ansiedade⁶¹. Ademais, por estar relacionado com a produção

de serotonina e neurotransmissores da membrana neuronal, sua atuação também tem envolvido a redução de sintomas depressivos e controle do humor⁶².

***L*-cisteína**

A *L*-cisteína é um aminoácido não essencial, ou seja, que o próprio corpo humano é capaz de produzir. Trata-se de uma molécula que ajuda na construção de tecidos, músculos, hormônios e enzimas. A cisteína possui importante ação antioxidante e desintoxicante, e pode ser encontrada em alimentos como carnes, ovos e oleaginosas⁶⁴.

O estudo de Eriksson e cols⁶⁴ ao investigar a ação da *L*-cisteína sobre os efeitos colaterais relacionados ao consumo de 1,5 g/kg de álcool (por 3 horas), mostrou que 600mg do aminoácido ingerido previamente ao consumo alcoólico foi capaz de prevenir significativamente ($p=0,039$) o estresse e a ansiedade em pacientes saudáveis com ressaca (estímulo estressante). No mesmo estudo, foi administrado de forma oral a *L*-cisteína, posteriormente à manifestação dos primeiros sintomas do quadro de ressaca. Os resultados indicaram que o ativo foi capaz de eliminar o acetaldeído do organismo e assim auxiliar na diminuição dos efeitos estressantes do consumo alcoólico.

Além do efeito benéfico relacionado à diminuição do estresse e ansiedade, a *L*-cisteína, tem apresentado um potencial importante nas vias metabólicas associadas à taurina, metionina e glutatona, podendo combater a inflamação crônica, aumentando o potencial antioxidante e, portanto, auxiliando na

terapêutica de diversas condições patológicas⁶⁵, tal qual na proteção da mucosa gástrica ao acetaldeído carcinogênico⁶⁶.

α -Lactalbumina

A α -lactalbumina é a segunda proteína quantitativamente mais representativa do soro do leite, perfazendo aproximadamente 3,5% do total de todas as suas proteínas⁶⁷, sendo a de menor peso molecular e menos resistente à temperatura⁶⁸. A α -lactalbumina tem uma elevada concentração de *L*-Tryptofano⁶⁹. Este por sua vez é um aminoácido essencial, cuja principal função é ser precursor do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Considerando que a variação na atividade serotoninérgica cerebral tem sido implicada na regulação do bem-estar, apetite, humor, ansiedade, estresse e compulsão, trata-se, portanto, de um elemento essencial no controle destes quadros⁷⁰⁻⁷².

A importância da serotonina cerebral na regulação do humor, e comportamento alimentar, já é amplamente descrita. Segundo Verschoor e cols⁷³ indivíduos com estresse e ansiedade são caracterizados por uma importante hipofunção serotoninérgica. Esta, por sua vez, está associada intimamente ao estado de humor depressivo, aumento do desejo de comer e preferência por doces. Desta forma, o estudo investigou a ação da α -Lactalbumina no humor e hedônica alimentar (apetite a alimentos mais palatáveis) em indivíduos com ansiedade de alto e baixo traço. Os resultados apontaram que o uso de 40g de α -Lactalbumina por 2 dias consecutivos mostrou resultados significativos

($p=0,014$) sobre a hedônica alimentar nesta população⁷³.

Multivitamínicos

Vitaminas e minerais são indispensáveis à saúde cerebral, uma vez que atuam como cofatores na síntese e metabolismo de neurotransmissores que regulam os sistemas neuronais. As vitaminas são bem documentadas como elementos essenciais para a regulação da resposta ao estresse⁷⁴. Ademais, evidências apontam que a interação sinérgica entre as vitaminas é, em geral, benéfica e, portanto, apontam para notáveis vantagens no uso combinado das mesmas através de multivitamínicos⁷⁵.

Multivitamínicos são suplementos que englobam vitaminas e minerais importantes para suprir as necessidades do organismo. No geral esses suplementos são utilizados para complementar a alimentação. No tratamento da depressão, ansiedade e estresse, a atenção nutricional complementar apresenta papel importante dado que, a carência de nutrientes como ácidos graxos, vitaminas do complexo B, minerais, aminoácidos e ômega 3 são capazes de reduzir a produção de alguns neurotransmissores importantes para as condições⁷⁶.

Rucklidge e cols⁷⁵ comparam o uso alguns multivitamínicos de consumo comum. O CNETM é um multivitamínico composto por 14 vitaminas, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes. No estudo, ao investigar a atuação deste composto na ansiedade e estresse, notou-se que os grupos que experimentaram este tratamento diário apresentaram redução

expressiva de pensamentos intrusivos ($p<0,001$), comuns aos quadros ansiosos⁷⁵. Neste mesmo estudo também investigaram o composto nutricional CNE8. Trata-se de suplemento nutricional de base ampla e alta dosagem, compostos por minerais, aminoácidos e antioxidantes. Este composto demonstrou atuar na melhora do humor, ansiedade e energia ($p<0,05$) em adultos com ansiedade e estresse⁷⁵.

O multivitamínico EMP+ foi investigado pelo mesmo grupo de pesquisa em pacientes com TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Este complexo é composto por 14 vitaminas, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes. Neste estudo, os autores apresentaram que o uso do EMP+, nestes pacientes, por duas semanas, influenciou positivamente nas respostas emocionais de estresse e ansiedade ($p=0,69$) decorrentes de um evento altamente estressante (terremoto)⁷⁶.

Jaatinem e cols⁷⁷ exploraram o efeito da ingestão diária de iogurte enriquecido com α -lactalbumina, tripeptídeos derivados de caseína, vitaminas do complexo B (B12 e B6) e ácido fólico na resposta ao estresse crônico. Alterações no estresse psicológico e fisiológico foram monitoradas, desta forma o estudo encontrou menor sensação de ineficiência ($p<0,05$), assim como, maiores índices de vigor ($p<0,05$), menor variação na frequência cardíaca ($p<0,05$) e melhora no índice de recuperação ($p<0,05$) em pacientes submetidos ao consumo diário do iogurte enriquecido com componentes bioativos, mostrando que este multivitamínico pode auxiliar no enfrentamento do estresse crônico.

O estudo de Harris e cols⁷⁸ analisou a ação do suplemento vitamínico *Swisse Men's Ultivite W*

(a base de minerais, antioxidantes, vitaminas e extratos de ervas) no estresse de homens idosos saudáveis. Comparado ao placebo, o multivitamínico consumido diariamente, durante oito semanas, gerou redução significativa na pontuação geral em uma escala de ansiedade e estresse, assim como gerou melhora no estado de alerta e funcionamento destes indivíduos.

De maneira geral, o uso de suplementos vitamínicos participa ativamente da síntese de neurotransmissores, correção de disfunção mitocondrial, redução de estresse oxidativo e melhora da absorção de vitaminas e minerais, promovendo melhorias além de neurológicas, gastrointestinais, cognitivas e comportamentais^{79,80}.

Vitaminas do complexo B

As vitaminas do complexo B são consideradas essenciais pois não são produzidas pelo organismo e devem ser obtidas através do consumo de fontes animais ou vegetais⁸¹. Fazem parte desse complexo as vitaminas B1 (Tiamina), B2 (Riboflavina), B3 (Niacina), B5 (Ácido Pantotênico), B6 (Piridoxina), B7 (Biotina), B9 (Ácido Fólico) e B12 (Cobalamina)⁸².

Os complexos B6, B9 e B12 atuam na síntese de neurotransmissores do SNC, na produção de cofatores essenciais, e participam de reações metabólicas controladas por enzimas e coenzimas⁸². A deficiência dessas vitaminas provoca uma queda no metabolismo de homocisteína e diminui a síntese de alguns neurotransmissores relacionados ao humor e prazer, potencializando o estresse e podendo

ocasionar quadros depressivos e ansiosos. Estas vitaminas, em associação com o magnésio atuam convertendo o triptofano em serotonina, desta forma podem ser utilizadas como coadjuvantes na terapêutica da depressão⁸³.

Strough e cols⁸⁰ investigaram, por três meses, o efeito da administração de altas doses de um complexo vitamínico, majoritariamente do grupo B, no estresse crônico ocupacional. Este estudo comprovou que estas vitaminas foram capazes de reduzir em 19% a experiência de estresse em adultos trabalhadores. Os pesquisadores relataram uma redução significativa na tensão pessoal ($p=0,02$) entre 4 e 12 semanas de tratamento. Os grupos tratados apresentaram também uma tensão pessoal significativamente menor ($p = 0,02$), redução na confusão ($p=0,051$) e no humor deprimido/abatido ($p=0,041$) após 12 semanas.

O complexo nutricional BeroccaTM vem sendo amplamente estudado, também como uma formulação de vitaminas do complexo B. Este composto gerou ao longo de 4 semanas de tratamento, declínio significativo nos sintomas estresse agudo ($p<0,001$), em pacientes submetidos a um desastre natural amplamente estressante (terremoto)⁷⁵. O BeroccaTM associado ao CNE4 e ao CNE8, suplementos nutricionais de base mais ampla (de baixa e alta dose respectivamente), foram capazes de agudamente gerar benefício significativo ($p<0,05$) reduzindo estresse e ansiedade em 61% dos indivíduos atingidos por um evento altamente estressante (terremoto). O estudo mostrou que estes benefícios se mantiveram mesmo após um ano de tratamento,

comprovando a eficiência também em seu uso prolongado.

Kaplan e cols⁷⁴ investigaram ao longo de 6 semanas, o efeito comparativo do consumo diário, entre um único nutriente (vitamina D), uma fórmula com poucos nutrientes do complexo B e o multivitamínico BSMV (minerais e vitaminas do complexo B de amplo espectro). Estes achados apontaram mudanças positivas, autorrelatadas, na depressão, ansiedade e estresse em indivíduos vítimas de estresse psicológico após um evento altamente estressante (inundações). Estes resultados apontaram que todos os grupos apresentaram melhora significativa ($p \leq 0,05$) do pré para o pós-tratamento, com exceção em uma escala de depressão e ansiedade (DASS), em que o grupo vitamina D não apresentou mudança significativa ao longo do tempo. No geral, 17%, 42% e 57% dos participantes que consumiram a vitamina D, complexo B e BSMV, respectivamente, melhoraram o estresse e a ansiedade.

Andrade e cols⁸⁴ estudaram o quadro de ansiedade em 16 acadêmicas com idade entre 19 e 30 anos. Para um grupo foi dado uma cápsula diária com suplementação composta por L-triptofano, ômega 3, magnésio e vitaminas do complexo B, já ao outro foi administrado apenas ômega 3, durante cinco semanas. Concluiu-se que houve melhora significativa ($p < 0,005$) no quadro de ansiedade dos estudantes de ambos os grupos.

As vitaminas do complexo B atuam como cofatores na síntese e regulação de neurotransmissores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Ambos os neurotransmissores

estão envolvidos na regulação do humor, depressão e ansiedade, desta forma a suplementação das mesmas pode, portanto, oferecer um tratamento alternativo ou adjuvante ao tratamento convencional, atuando na modulação da função destes neurotransmissores. Tal abordagem pode ter um risco menor de efeitos colaterais adversos em comparação com os antidepressivos atuais⁸⁵.

Fitoativos

Extrato de verbena de limão

A Verbenalimão (*Lippia citriodora*) é uma planta com propriedades farmacológicas também conhecida no Brasil como “Erva-cidreira”⁸⁶. Sua distribuição se dá pela América do Sul, Norte da África e Sul da Europa e suas folhas são muito utilizadas para tratar febre, desconforto digestivo, insônia e ansiedade⁸⁷.

O verbascoside, um dos polifenóis mais encontrado nas folhas de verbenalimão, possui efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antiespasmódica, antipirética, anestésicos, neuroprotetor e ansiolítico⁸⁸.

No estudo de Martinez-Rodriguez⁸⁹, foi avaliado a eficácia do extrato de verbenalimão (28% de fenilpropanóides totais e 24% corresponde ao verbascoside). Participaram do experimento 40 pacientes com altos níveis de estresse e baixa qualidade de sono. Cada participante tomou uma cápsula por dia, de uma a duas horas antes de dormir, durante dois meses. A cápsula continha 400 mg de extrato de verbenalimão e 150 mg de excipiente (celulose microcristalina). Os resultados foram positivos, pois houve uma melhora significativa ($p < 0,05$)

no estresse e na qualidade do sono dos participantes do estudo.

Estudos sugerem que ação do extrato de verbena de limão possui efeito ansiolítico uma vez que dispõe de interação com o sistema gabaérgico, tendo um mecanismo de ação muito semelhante ao dos benzodiazepínicos, portanto, apresenta-se como uma alternativa não farmacológica com boa segurança, tolerabilidade e eficácia em relação a algumas terapêuticas convencionais⁹⁰.

Em suma, esta revisão reúne e aponta o desempenho dos principais nutrientes e compostos nutricionais eficazes no controle de sintomas de estresse e/ou ansiedade, a fim de fortalecer a temática e produzir conhecimento na área de neuronutrição.

CONCLUSÃO

Considerando a relevância do tema ansiedade/estresse nas últimas e nas próximas décadas, um estudo que reúna evidências importantes relacionadas à neuronutrição neste contexto, deve fomentar a conexão entre dieta equilibrada, e correção de deficiências nutricionais específicas, com perspectivas promissoras no controle de sintomas relacionados aos quadros. Acredita-se que a abordagem clínica, associada ao conhecimento fornecido neste estudo, fortalecerá as propostas terapêuticas, aliadas ou não, a tratamentos convencionais, de forma a controlar sintomas de estresse e/ou ansiedade e prevenir agravos secundários de forma segura e efetiva. Este estudo deve contribuir ainda para o aprofundamento e desenvolvimento de novas reflexões acerca da temática.

Limitações do estudo

A escassez de estudos experimentais envolvendo a temática foi a maior limitação encontrada.

CONFLITO DE INTERESSES

Neste estudo não houve conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ottaviani C, Watson DR, Meeten F, Makovac E, Garfinkel SN, Critchley HD. Neurobiological substrates of cognitive rigidity and autonomic inflexibility in generalized anxiety disorder. *Biol Psychol.* 2016;119:31-41.
2. Day TA. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: no help from allostasis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(8):1195-1200.
3. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):90-111.
4. Abd-Alrazaq A, Alajlani M, Alhuwail D, Schneider J, Akhu-Zaheya L, Ahmed A, Househ M. The Effectiveness of Serious Games in Alleviating Anxiety: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games.* 2022;10(1):e29137. Published 2022 Feb 14.
5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Association. 2013; 5th edition. Virginia: American Psychiatric Publishing.
6. Higa-McMillan CK, Francis SE, Rith-Najarian L, Chorpita BF. Evidence Base Update: 50 Years of Research on Treatment for Child and Adolescent Anxiety. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2016;45(2):91-113.
7. Antony MM, Rowa K. Evidence-based assessment of anxiety disorders in adults. *Psychol Assess.* 2005;17(3):256-266.
8. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Fairfield B. Assessment of anxiety in older adults: a review of self-

report measures. *Clin Interv Aging*. 2018;13:573-593.

9. White SW, Simmons GL, Gotham KO, Conner CM, Smith IC, Beck KB, Mazefsky CA. Psychosocial Treatments Targeting Anxiety and Depression in Adolescents and Adults on the Autism Spectrum: Review of the Latest Research and Recommended Future Directions. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(10):82.

10. Tolmunen T, Lehto SM, Julkunen J, Hintikka J, Kauhanen J. Trait anxiety and somatic concerns associate with increased mortality risk: a 23-year follow-up in aging men. *Ann Epidemiol*. 2014;24(6):463-468.

11. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;155(37):611-620.

12. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):31-37.

13. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang L, Lu M. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e36.

14. Schafer KM, Lieberman A, Sever AC, Joiner T. Prevalence rates of anxiety, depressive, and eating pathology symptoms between the pre- and peri-COVID-19 eras: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;298(Pt A):364-372.

15. Ministério da Saúde (Brasil). Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo Coronavírus 2019-nCoV: centro de operações de emergências em saúde pública (COE-nCoV) Brasília. 2020; Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/07/plano-contingencia-coronavirus-preliminar.pdf>.

16. Tang SW, Helme D, Leonard B. Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(4):165-177.

17. Lee ARYB, Tariq A, Lau G, Tok NWK, Tam WWS, Ho CSH. Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on

Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(3):656.

18. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, Cannon M, Correll CU, Byrne L, Carr S, Chen E, Gorwood P, Johnson S, Kärkkäinen H, Krystal JH, Lee J, Lieberman J, López-Jaramillo C, Männikkö M, Phillips MR, Arango C. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):813-824.

19. Cottraux J. Nonpharmacological treatments for anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(3):305-319.

20. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, Hibbeln J, Matsuoka Y, Mischoulon D, Mizoue T, Nanri A, Nishi D, Ramsey D, Rucklidge JJ, Sanchez-Villegas A, Scholey A, Su KP, Jacka FN. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):271-274.

21. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2010;68(2):140-147.

22. 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;9(5):e96905.

23. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Rodriguez N, Woodward-Lopez G. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev*. 2021;79(3):247-260.

24. Devi A, Narayanan R. A Review on Neuronutrition. *Asian J of Dairy and Food Research*. 2019; Volume 38 Issue 2.

25. Guedes M, Matias A. Neuronutrition in the perspective of the prevention and treatment of depressive disorder. *Brazilian J of Health Review*. 2021; 4:12434-12450.

26. Al-Sayed NN, Elsheikh MM, Mahmoud DAM, El-Ghamry RH, Sabry WM, Hatata HM, et al. Work stress: psychological impact and correlates in a sample of Egyptian medical residents. *Psiquiatr Acta do Oriente Médio*. 2016; 23: 113-118.

27. Allen AJ, Leonard H, Swedo SE. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(8):976-986.
28. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-628.
29. DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(3):486-495.
30. Charles ST, Piazza JR, Mogle J, Sliwinski MJ, Almeida DM. The wear and tear of daily stressors on mental health. *Psychol Sci*. 2013;24(5):733-741.
31. Rocha, AAB, Myva LMM. The role of food in the treatment of anxiety and depression disorders. *Research, Society and Develop*. 2020; v.9, n.9: 2525-3409.
32. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, Murphy E, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e939.
33. Sashihara T, Nagata M, Mori T, Ikegami S, Gotoh M, Okubo K, Uchida M, Itoh H. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and α -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(12):1228-1235.
34. Sawada D, Kawai T, Nishida K, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan KA. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. *J. of Functional Foods*. 2017; 31:188-197.
35. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res*. 2018;41(8):553-569.
36. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19 (11):111.
37. Saeed M, Naveed M, Arif M, Kakar MU, Manzoor R, Abd El-Hack ME, Alagawany M, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, Karthik K, Dhama K, Iqbal H, Dadar M, Sun C. Green tea (*Camellia sinensis*) and l-theanine: Medicinal values and beneficial applications in humans-A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:1260-1275.
38. White DJ, de Klerk S, Woods W, Gondalia S, Noonan C, Scholey AB. Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an L-Theanine-Based Nutrient Drink: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*. 2016;8(1):53.
39. Thau L, Gandhi J, Sharma S. *Physiology, Cortisol*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 29, 2022.
40. Unno K, Furushima D, Hamamoto S, Iguchi K, Yamada H, Morita A, Horie H, Nakamura Y. Stress-Reducing Function of Matcha Green Tea in Animal Experiments and Clinical Trials. *Nutrients*. 2018;10(10):1468.
41. Santos S, Silva L, Terra FS, Souza AV, Espindola FS, Marziale M, Teixeira RR, Robazzi M. Association of salivary alpha-amylase with anxiety and stress in nursing professionals. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3468.
42. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress - Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:198-206.
43. Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):E965-E973.
44. Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, Noda T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H. Effects of chronic l-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(2):72-79.
45. Hidese S, Ogawa S, Ota M, Ishida I, Yasukawa Z, Ozeki M, Kunugi H. Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in

- Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2362.
46. Lekh R, Djong C, Tsutomu O, Yukiko N, Hidehiko Y. L-theanine—a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. *Trends in Food Sci & Technology*. 1999;Vol 10, Issues 6–7:199-204.
47. Kobayashi Katutoshi, Yuki Nagato, Nobuyuki Aoi, Lekh Raj Juneja, Mujo Kim, Takehiko Yamamoto, Sukeo Sugimoto. Effects of L-theanine on the release of alpha-brain waves in human volunteers. *Bulletin of Agric Chem Soc Japan*.1998;(72):153-157.
48. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):217-226.
49. Karbownik MS, Kręczyńska J, Kwarta P, Cybula M, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, Pietras T, Szemraj J. Effect of Supplementation with *Saccharomyces Boulardii* on Academic Examination Performance and Related Stress in Healthy Medical Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1469.
50. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712.
51. Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorou V, Tompkins TA. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):138-146.
52. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-726.
53. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2019;11(8):1859. Published 2019 Aug 10.
54. Salleh RM, Kuan G, Aziz M, Rahim M, Rahayu T, Sulaiman S, Kusuma D, Adikari A, Razam M, Radhakrishnan AK, Appukutty M. Effects of Probiotics on Anxiety, Stress, Mood and Fitness of Badminton Players. *Nutrients*. 2021;13(6):1783.
55. Johnstone N, Milesi C, Burn O, van den Bogert B, Nauta A, Hart K, Sowden P, Burnet P, Cohen Kadosh K. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18-25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Sci Rep*. 2021;11(1):8302.
56. Schaafsma A, Mallee L, van den Belt M, Floris E, Kortman G, Veldman J, van den Ende D, Kardinaal A. The Effect of A Whey-Protein and Galacto-Oligosaccharides Based Product on Parameters of Sleep Quality, Stress, and Gut Microbiota in Apparently Healthy Adults with Moderate Sleep Disturbances: A Randomized Controlled Cross-Over Study. *Nutrients*. 2021;13(7):2204.
57. Quero CD, Manonelles P, Fernández M, Abellán-Aynés O, López-Plaza D, Andreu-Caravaca L, Hinchado MD, Gálvez I, Ortega E. Differential Health Effects on Inflammatory, Immunological and Stress Parameters in Professional Soccer Players and Sedentary Individuals after Consuming a Synbiotic. A Triple-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(4):1321.
58. Indian Council of Medical Research Task Force; Co-ordinating Unit ICMR; Co-ordinating Unit DBT. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *Indian J Med Res*. 2011;134(1):22-25.
59. Severo JS, Morais JBS, Freitas TEC, Cruz KJC, Oliveira ARSP, Fabiana MDN. Aspectos metabólicos e nutricionais do magnésio. *Nutr clín diet Hosp*. 2015;35(2):67-74.
60. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*. 2002;5(6):375-389.
61. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):429.
62. Tarleton EK, Kennedy AG, Rose GL, Crocker A, Littenberg B. The Association between Serum Magnesium Levels and Depression in an Adult Primary Care Population. *Nutrients*. 2019;11(7):1475.

63. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, Pickering G, Dubray C. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208454.
64. Eriksson C, Metsälä M, Möykkynen T, Mäkisalo H, Kärkkäinen O, Palmén M, Salminen JE, Kauhanen J. L-Cysteine Containing Vitamin Supplement Which Prevents or Alleviates Alcohol-related Hangover Symptoms: Nausea, Headache, Stress and Anxiety. *Alcohol Alcohol*. 2020;55(6):660-666.
65. McPherson RA, Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):562-568.
66. Hellström PM, Hendolin P, Kaihovaara P, Kronberg L, Meierjohann A, Millerhof A, Paloheimo L, Sundelin H, Syrjänen K, Webb DL, Salaspuro M. Slow-release L-cysteine capsule prevents gastric mucosa exposure to carcinogenic acetaldehyde: results of a randomised single-blinded, cross-over study of Helicobacter-associated atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(2):230-237.
67. Fox PF, McSweeney PLH. *Dairy Chemistry and Biochemistry*. Black Acad Prof. 1998; 1st ed. 200. London.
68. Imafidon GI, Farkye NY, Spanier AM. Isolation, purification, and alteration of some functional groups of major milk proteins: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 1997; 37:7, 663-689.
69. Miller GD, Jarvis JK, McBean LD. *Handbook of Dairy Foods and Nutrition*. CRC Press. 2006; (3rd ed.) 432.
70. Wang D, Wu J, Zhu P, Xie H, Lu L, Bai W, Pan W, Shi R, Ye J, Xia B, Zhao Z, Wang Y, Liu X, Zhao B. Tryptophan-rich diet ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression- and anxiety-like behavior in mice: The potential involvement of gut-brain axis. *Food Res Int*. 2022;157:111289.
71. Schopman S, Bosman RC, Muntingh A, van Balkom A, Batelaan NM. Effects of tryptophan depletion on anxiety, a systematic review. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):118.
72. Le Floch N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino acids*. 2011;41(5):1195–1205.
73. Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. *Br J Nutr*. 2010;104(4):595-602.
74. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn AR, Dolph M. A randomised trial of nutrient supplements to minimise psychological stress after a natural disaster. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):373-379.
75. Rucklidge JJ, Andridge R, Gorman B, Blampied N, Gordon H, Boggis A. Shaken but unstirred? Effects of micronutrients on stress and trauma after an earthquake: RCT evidence comparing formulas and doses. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(5):440-454.
76. Gordon HA, Rucklidge JJ, Blampied NM, Johnstone JM. Clinically Significant Symptom Reduction in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Micronutrients: An Open-Label Reversal Design Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(10):783-798.
77. Jaatinen N, Korpela R, Poussa T, Turpeinen A, Mustonen S, Merilahti J, Peuhkuri K. Effects of daily intake of yoghurt enriched with bioactive components on chronic stress responses: a double-blinded randomized controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(4):507-514.
78. Harris E, Kirk J, Rowsell R, Vitetta L, Sali A, Scholey AB, Pipingas A. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):560-567.
79. Rucklidge JJ, Blampied N, Gorman B, Gordon HA, Sole E. Psychological functioning 1 year after a brief intervention using micronutrients to treat stress and anxiety related to the 2011 Christchurch earthquakes: a naturalistic follow-up. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(3):230-243.
80. Stough C, Scholey A, Lloyd J, Spong J, Myers S, Downey LA. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B-complex on work stress. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(7):470-476.

81. Dantas JIA, Pontes CA, Leite GA, Fernandes PLO, Freitas WES, Carvalho CAC. Biossíntese de vitaminas em frutos e hortaliças. *Agropecuária científica no semiárido*. 2012;8(4):22-37.
82. Zhao G, Ford ES, Li C, Greenlund KJ, Croft JB, Balluz LS. Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: a cross-sectional, population-based survey. *Nutr J*. 2011;10:102
83. Viana VV, Rodrigues GMM. Intervenção nutricional por meio de probióticos no tratamento de ansiedade e depressão. *Rev Bras Interdiscip Saúde – ReBIS*. 2022;4(2):22-28.
84. Andrade EAF, Sant'Anna LC, Almeida NC, Venturi I, Brustulim LJR, D'Almeida WO. L-Triptofano, ômega 3, magnésio e vitaminas do complexo B na diminuição dos sintomas de ansiedade. ID online. *Rev de psico*. 2018;12(40).
85. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):575-587.
86. Jimenez-Ferrer E, Santillán-Urquiza MA, Alegría-Herrera E, Zamilpa A, Noguerón-Merino C, Tortoriello J, Herrera-Ruiz M. Anxiolytic effect of fatty acids and terpenes fraction from *Aloysia triphylla*: Serotonergic, GABAergic and glutamatergic implications. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:320-327.
87. Bahramsoltani R, Rostamiasrabadi P, Shahpiri Z, Marques AM, Rahimi R, Farzaei MH. *Aloysia citrodora* Paláu (Lemon verbena): A review of phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2018;222:34-51.
88. Nunes MC, Castilho MSM, Veeck APL, Rosa CG, Noronha CM, Maciel MVOB, Barreto PM. Antioxidant and antimicrobial methylcellulose films containing *Lippia alba* extract and silver nanoparticles. *Carbohydr Polym*. 2018;192:37-43.
89. Martínez-Rodríguez A, Martínez-Olcina M, Mora J, Navarro P, Caturla N, Jones J. Anxiolytic Effect and Improved Sleep Quality in Individuals Taking *Lippia citrodora* Extract. *Nutrients*. 2022;14(1):218. Published 2022 Jan 4.
90. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytother Res*. 2018;32(1):3-18.
91. Brody S. High-dose ascorbic acid increases intercourse frequency and improves mood: a randomized controlled clinical trial. *Biol Psychiatry*. 2002;52(4):371-374.
92. Rucklidge J, Johnstone J, Harrison R, Boggis A. Micronutrients reduce stress and anxiety in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder following a 7.1 earthquake. *Psychiatry Res*. 2011;189(2):281-287.