**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

EFFECT OF OMEGA-3 SUPPLEMENTATION IN INDIVIDUALS WITH DEPRESSIVE DISORDER: A REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

**CHIQUINO**, Lucas Antônio de Moura¹

**VALENTE**,Marta Isabel²

1 Acadêmico do Curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

2 Nutricionista, Mestra em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Goiás, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 em indivíduos com Transtorno Depressivo Maior (TDM). **Métodos:** revisão de literatura utilizando artigos originais, do tipo ensaio clínico randomizados realizados em adultos, publicados nos idiomas português e inglês, nos últimos 5 anos. **Resultados:** todos estudos sugerem que a suplementação de ômega-3 foi segura e tolerada pelos participantes. Os estudos incluíram uma população adulta, com idade média de 50,5 ± 19,8 anos, predominantemente do sexo masculino e com TDM. Um estudo avaliou indivíduos sem diagnóstico prévio ou antecedentes do transtorno. Os estudos utilizaram dosagens de 2,2 g ± 0,28 de ômega-3 por dia e avaliaram os sintomas por meio do Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-8), Classificação de Hamilton Escala para Depressão (HAMD) ou Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Sobre os resultados dos artigos encontrados, a maioria dos estudos (n=3) não indicaram efeito signficativo na melhora dos sintomas depressivos com a suplementação de ômega-3, sendo que apenas um artigo observou a melhora após a suplementação. Além disso, n=1 artigo encontrou como resultado o potencial risco de desenvolvimento da depressão em mulheres com uso de ômega-3. **Conclusão:** o ômega-3 (n-3 PUFAs) é importante para a regulação dos neurotransmissores, sendo que a deficiência de n-3 PUFAs parece desequilibrar as sinapses neuronais, potencialmente relacionadas a distúrbios depressivos. Entretanto, os estudos revisados não indicaram melhora dos sintomas depressivos a partir da suplementação de ômega 3. Enfatiza-se a necessidade de mais pesquisas clínicas para investigar a suplementação na melhora da sintomatologia depressiva.

**PALAVRAS CHAVES:** Suplementação; Ômega-3; Depressão; Inflamação; Transtorno Depressivo Maior; Neurotransmissores.

**ABSTRACT**

***Objective:*** *To evaluate the effect of omega-3 supplementation in individuals with Major Depressive Disorder (MDD).* ***Methods****: literature review using original articles, of the randomized clinical trial type carried out in adults, published in Portuguese and English, in the last 5 years.* ***Results:*** *all studies suggest that omega-3 supplementation was safe and tolerated by participants. The studies included an adult population, with a mean age of 50.5 ± 19.8 years, predominantly male and with MDD. One study evaluated individuals without a previous diagnosis or history of the disorder. The studies used dosages of 2.2 g ± 0.28 of omega-3 per day and assessed symptoms using the Patient Health Questionnaire (PHQ-8), Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) or Rating Scale Montgomery-Asberg Depression Survey (MADRS). Regarding the results of the articles found, the majority of studies (n=3) did not indicate a significant effect on the improvement of depressive symptoms with omega-3 supplementation, with only one article observing improvement after supplementation. Furthermore, n=1 article found as a result the potential risk of developing depression in women using omega-3.* ***Conclusion:*** *omega-3 (n-3 PUFAs) is important for the regulation of neurotransmitters, and a deficiency of n-3 PUFAs appears to unbalance neuronal synapses, potentially related to depressive disorders. However, the studies reviewed did not indicate an improvement in depressive symptoms from omega 3 supplementation. The need for more clinical research to investigate supplementation in improving depressive symptoms is emphasized.*

**KEYWORDS:** *Supplementation; Omega 3; Depression; Inflammation; Major Depressive Disorder; Neurotransmitters.*

**INTRODUÇÃO**

 A Sociedade Brasileira de Medicina de Família e comunidade (SBMFC), caracteriza a depressão como sendo uma patologia que afeta o humor resultando em ausência de prazeres por atividades cotidianas, devido a queda de energia mental e tristeza permanente¹. Considera a existência de 300 milhões de pessoas no mundo portadores da depressão sendo que, em último caso, o transtorno pode levar ao suicídio. Aproximadamente 800 mil mortes no ano são por suicídio entre a faixa etária de 15 e 29 anos².

 O episódio depressivo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é contrário as flutuações de humor, sendo que as principais características dos sintomas são frequentemente relatadas como sensação de vazio, tristeza e irritação, com duração de, no mínimo, duas semanas³. A diretriz da Associação Médica Brasileira (AMB) preconiza o tratamento medicamentoso com antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e tricíclicos, sendo regularmente utilizados em conjunto a psicoterapia na remissão do TDM4.

 A depressão pode gerar mudanças na anatomia cerebral, síntese de agentes pró-inflamatórios, inflamação cerebral e modificações no sistema imune5. Nessa perspectiva, estudos relatam que a piora dos sintomas da depressão está sendo correlacionada com a deficiência de ômega-3(Ácidos Graxos Poli-Insaturados n-3) que por sua vez auxiliam na síntese, liberação, recaptação e ligação entre neurotransmissores6. Sendo assim, a irregular concentração de n-3 PUFAs na composição dos neurônios pode vir a desenvolver o TDM, consequente aos distúrbios nas sinapses neuronais7

Os ácidos graxos possuem ácidos carboxílicos em sua composição, formados por hidrocarbonetos de comprimento variados, sendo que n-3 PUFAs possuem saturações em sua cadeia. O organismo humano não sintetiza ácidos graxos poli-insaturados n-3, Ácido Alfa-Linolênico (ALA), recomenda-se a ingestão ou suplementação. A partir do ALA é possível sintetizar o Ácido Eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA)8, que atuam na constituição da membrana celular, ocasionando em melhor permeabilidade celular9.

A suplementação de ômega 3 no cotidiano é pertinente, já que o organismo humano não o sintetiza, e o consumo por fontes exógenas é baixo 10. O ômega 3 pode ser encontrado em algas marinhas, sementes de linhaça, chia, canola, sendo que sua maior quantidade está presente principalmente em peixes de águas profundas como bacalhau, linguado, cavala, atum e salmão11. Em seres humanos os ácidos graxos ômega-3 é armazenado na forma de fosfolipídios na membrana celular, auxiliando na fluidez, transmissão de sinais entre células e funções do sistema nervoso12.

Diante do exposto e da importância dos ácidos graxos poli-insaturados n-3 no tratamento da depressão, o objetivo desse estudo foi avaliar a associação da suplementação de ômega-3 em indivíduos com TDM na melhora da sintomatologia.

**MÉTODOS**

Trata-se de um trabalho de revisão de literatura. Para a coleta dos dados foram realizadas as seguintes etapas: designação do tema e objetivos para a gênese da pesquisa; definição dos critérios de inclusão; organização das ideias a serem extraídas dos artigos selecionados; busca bibliográfica dos artigos, observação dos resultados e apresentação dos resultados.

A investigação foi efetuada no período de janeiro a agosto de 2023, abrangendo publicações dos últimos 5 anos - de 2018 a 2023. Adotou-se também como critérios de inclusão para este estudo apenas ensaios clínicos randomizados, realizados em humanos. E como critérios de exclusão: artigos de revisão, metanálises, pesquisas feitas em crianças e adolescentes.

Procedeu-se a essa busca nas bases de dados Pubmed*, Science Direct,* Scopus e SciELO*,* com a aplicação de descritores: “*depression and omega 3 randomized clinical trials”, “depression and ômega 3”, “depression”,* “ômega-3”, “ácidos graxos polinsaturados”, “ácido graxo poli-insaturado n-3”, “transtorno depressivo” e “transtorno de humor”. Houve a utilização do operador booleano “and” como combinação e estratégia para busca dos descritores. A investigação foi executada on-line, encontrando inicialmente 723 artigos e, após aplicação dos critérios de inclusão e a leitura dos títulos, restaram apenas 30 artigos de interesse. Após a leitura crítica dos resumos restaram cinco artigos que compuseram essa revisão.



**Figura 1:** Fluxograma da busca bibliográfica de artigos para a revisão. Goiânia, 2023.

**Fonte:** Autoria própria.

**RESULTADOS**

Estudos têm sido realizados com objetivo de tratamento do TDM na redução ou controle nos sintomas. Vários ensaios clínicos randomizados foram realizados para examinar a dosagem efeito do ômega-3 na tentativa de minimizar o quadro clínico do paciente (Tabela 1).

Foram analisados cinco estudos em uma população adulta de faixa etária 50,5 ± 19,8 anos, 51% eram do sexo masculino constituindo a maior parte do estudo e com diagnóstico clínico de TDM. As dosagens utilizadas nos estudos foram de 2,2g ± 0,28 /dia de ômega-3, a duração média de 4 estudos foi de 11,5 semanas, no entanto, 1 estudo avaliou por 5,3 anos e, a partir disso avaliaram os sintomas por perguntas dos questionários PHQ-8 e HAMD.

Após análise detalhada dos artigos observou-se que, a maioria dos estudos, três artigos, não encontrou resultados significativos na melhora dos sintomas depressivos com a suplementação de ômega-3. Além disso, um artigo encontrou o potencial risco de desenvolvimento de depressão apenas em mulheres com a suplementação de ômega-3 e um outro estudo investigou pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TDM e avaliou melhoras significativas nos sintomas de depressão, ansiedade, sono e regulação emocional. Esses resultados foram associados à administração de sertralina, em conjunto com a suplementação de ômega-3.

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados selecionados nesta revisão.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor (ano)** | **Objetivo** | **Amostra** | **Delineamento/****Amostra** | **Intervenções** | **Resultados** | **Conclusão** |
| YANG *et al*., 202213 | Avaliar o efeito de n-3 PUFAs mais venlafaxina em pacientes com diagnóstico de depressão sem uso de drogas. |  | ECR TE: 12 semanasP (n= 72) Pacientes com diagnóstico de TDMPL (n= 36)32 ♀40 ♂Idade Μ: 31,5 anos | Venlafaxina 75 – 225 mg/ dia8 CAP de 1g = EPA 1440 mg/dia; DHA 960 mg/diaPL= 8 CAP 1g óleo de soja. | Não houve diferenças significativas entre o grupo placebo e n-3 PUFAs na semana 4 e na semana 12. | Essa pesquisa indicou que a suplementação de n-3 PUFAs mais venlafaxina não melhora efetivamente os sintomas depressivos, que é consistente com estudos relatados anteriormente. |
| OKEREKE et al., 202114 | Verificar os efeitos da suplementação de ômega-3 no risco de depressão tardia e nos escores de humor. |  | ECR TE: 5,3 anosP (n= 18.353) Sem histórico de TDMPL (n= 9.182)9.023♀9.330 ♂ Idade Μ: 62,5 anos  | vitamina D3 (2.000 UI/d), ômega-3 (1 g/dia 465 mg de EPA e 375 mg de DHA) ou placebo. | O risco de sintomas depressivos é maior em ômega-3 (651 eventos por 1.000 pessoas-ano) comparado com placebo (583 eventos por 1.000 pessoas ano). Não houve divergências entre os grupos ômega-3 e placebo nos escores do questionário PHQ-8.  | Houve resultados mistos, contudo, estatisticamente significativos no risco do desenvolvimento de depressão em mulheres, sendo apenas exploratório, quando avaliado o uso de ômega-3 comparado o placebo, em adultos sem sintomas depressivos.Portanto, a suplementação de ômega-3 não é apoiada para a prevenção da TDM. |
| JAHANGARD *et al*., 201815 | Observar se os O3PUFAs impactam significativamente nos sintomas de depressão, ansiedade, sono e regulação emocional entre pacientes ambulatoriais com TDM. |  | ECR  TE: 12 semanasP (n=50) Paciente com TDMPL (n= 25)16 ♀34 ♂Idade Μ: 41,5 anos | 1 CAP ômega-3 (1.000 mg/ dia)sertralina (50 – 200 mg/dia) e placebo.  | Observou-se que houve melhora dos sintomas no braço PUFAs comparado ao placebo. Houve melhora dos sintomas depressivos e sono. | O uso de PUFAs adjuvante a sertralina mostrou melhoras nos sintomas depressivos, ansiosos e sono, em pacientes ambulatoriais com TDM. Além disso, houve melhora na percepção de suas emoções.  |
| JIANG *et al*., 201816 | Avaliar os efeitos da suplementação de ômega-3 nos sintomas depressivos e outros fatores psicossociais, relacionadas à ICC. |  | ECR TE: 12 semanasP (n=108) pacientes com ICC e diagnóstico de TDM;2 GP (n=36)PL (n=36)58 ♀50 ♂Idade Μ: 57,9 anos | 4 CAP/ dia de EPA 400mg/ DHA 200mg 4 CAP/ dia de EPA quase puro 500 mg por cápsula (“*high* EPA”)4 CAP/ dia de óleo de milho  | A suplementação, produziu significativamente o aumento dos níveis de ômega-3 nos glóbulos vermelhos. Os grupos de ômega-3 não tiveram resultados significativos na melhora dos sintomas depressivos nos escores HAMD. | Não houve mudanças nos sintomas depressivos. Sendo necessário mais estudos com maiores amostras, com objetivo de averiguar os benefícios da suplementação de ômega-3 na depressão em pacientes com ICC. |
| CARNEY *et al*., 202017 | Investigar se a adição de EPA melhora a resposta à sertralina em pacientes deprimidos com ou com alto risco de DAC |   | ECR TE: 10 semanasP (n=144) pacientes com TDM ou com alto risco de doença cardíaca coronária;PL (n= 73) 26 ♀ 45 ♂Idade Μ: 59,5 anos  |  50mg/dia de sertralina e 2g/dia de EPA e CAP de sertralina 50mg/dia e óleo de milho por 10 semanas | O uso de EPA 2g/dia adjuvante à sertralina 50mg/ dia não teve resultados significativos na substituição de dose superior a 50 mg/dia de sertralina.  | Não encontrou evidências clínicas de que a adição de 2 gramas/dia de EPA a 50 mg/dia de sertralina seja superior a 50 mg/dia de sertralina para o tratamento da depressão em pacientes com ou com alto risco de DAC e com TDM. |

P: Participantes; PL: Placebo; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EPA: Ácido eicosapentaenoico; ácidos graxos n-3: ômega-3; DHA: Ácido Docosaexaenoico; CAP: Cápsulas; ♂: homens; ♀: mulheres; TDM: transtorno depressivo maior; GP: grupos; DAC: doença coronariana; ICC: insuficiência cardíaca coronariana, O3PUFAs / n-3 PUFAs: ômega-3; M: média; TE: Tempo de estudo; PHQ-8: Questionário de Saúde do Paciente; HAMD: Classificação de Hamilton Escala para Depressão

**Minha sugestão é unificar o texto e incluir as referências ao final de cada parágrafo**

**Quais os fatores que você pode discutir sobre os estudos? O que os estudos que não encontraram efeito significativo tem em comum? Dose da suplementação e duração?**

**Quais as críticas e limitações que podem ser levantadas dos estudos?**

**Tamanho da amostra nos estudos seria um fator limitante?**

**A tabela já traz o resumo dos estudos, então seria realmente necessário detalhar cada um dessa forma aqui?**

**Coloco esses tópicos como uma reflexão**

YANG *et al*., 202213 o que seria essa referência?

Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, teve como objetivo de avaliar os efeitos de venlafaxina adjuvante o Ômega-3 na melhora dos sintomas depressivos, a Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) foi utilizada para avaliação da melhora dos sintomas depressivos, participaram n=72 pacientes, sendo que apenas n=49 finalizaram o estudo na semana 12, isto é, n= 21 participantes grupo ômega-3 e n= 27 do grupo placebo.

Os escores por HAMD tiveram diferenças significativas comparando a linha de base no grupo intervenção e placebo durante as 12 semanas de estudo. No início do tratamento, semana 4, obteve redução significativa em ambos os grupos quando comparado a linha de base (p < 0,01), houve o mesmo na semana 12. Quando avaliado isoladamente apenas a semana 4 e 12, houve diferença, entre grupo interventor e placebo, entretanto, não tiveram resultados significativos na 4ª semana (p = 0,609) e na 12ª semana (p = 0,230).

OKEREKE et al., 202114

Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, teve a finalidade de verificar os riscos tardios de depressão ao uso da suplementação de ômega-3 e vitamina D. Utilizando Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-8) na avaliação das variações dos escores no humor. Houve a avaliação da interação de nutrientes entre ômega-3 e vitamina D, não sendo significativo (p = 0,14). Participaram n= 18.353 indivíduos sem histórico de depressão, finalizaram n= 10.547 participantes na duração de 5,3 anos de estudo, o grupo ômega-3 totalizava ao final do estudo n= 5.295 indivíduos e placebo n= 5.252.

Após 2 anos de tratamento, houve a incidência de sintomas e depressão em ambos grupos interventor e placebo, sendo n= 651 casos de depressão no grupo ômega-3 e n= 583 casos no grupo placebo. Nesse sentido, houve a diferença média entre os grupos em resposta aos escores do PHQ-8, contudo, não foram significativas (p= 0,19) nesse período do tratamento.

Houve aumento da Taxa de Risco (HR) na incidência de depressão em mulheres, porém, não teve o mesmo em homens, visto que, n= 493 casos no grupo intervenção e n= 427 no grupo placebo (HR, 1,17), houve também casos de depressão recorrente n= 158 no grupo ômega-3 e n= 156 no grupo placebo (HR, 1,02). Esses casos foram limitados apenas em mulheres com incidência de sintomas depressivos (HR, 1,38), pois os sintomas de anedonia (perda de prazer nas atividades cotidianas) e tristeza esteve presente principalmente em mulheres. Dessa maneira, a exclusão dos dois primeiros anos, não demonstrou diferenças na HR, comparando ômega-3 e placebo.

JAHANGARD *et al*., 201815

Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, teve como objetivo observar se o ômega-3 adjuvante a sertralina melhora os sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com TDM, por MADRS. Participaram n= 50 indivíduos ao longo de 12 semanas, sendo que anterior 8 semanas ao estudo os pacientes já estavam sendo tratados com sertralina (50 – 200 mg/dia) mantendo essa dosagem até o final do estudo.

Ao final do estudo houve melhora significativa (p <0,001) entre os sintomas depressivos, quando avaliados por especialistas (psiquiatras e psicólogos) e autoavaliações por MADRS, os sintomas foram reduzidos no grupo ômega-3 ao longo do tempo em comparação com grupo placebo.

JIANG *et al*., 201816

Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, avaliou a suplementação de ômega-3 em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) e diagnosticados com TDM moderado e grave, 108 indivíduos participaram do estudo sendo avaliados por escores de HAMD e a quantidade de ômega-3 nos glóbulos vermelhos durante 12 semanas, entretanto apenas n= 90 concluíram o estudo, n= 35 grupo ômega-3 alto em EPA, n= 33 grupo ômega-3 e n= 32 grupo placebo.

O grupo de ômega-3 mostrou ser efetivo (p= 0,04) nas interações sociais, o grupo alto em EPA quando comparado ao placebo mostrou melhoras (p = 0,10) nas interações sociais, contudo não foram estatisticamente significativas. Dessa maneira, não houve melhoras nos sintomas depressivos em pacientes com ICC e TDM. Os resultados mostraram que ~~o~~ houve aumento nos níveis de ômega-3 nas hemácias, porém não o suficiente para alterar os escores de HAMD.

CARNEY *et al*., 202017

Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, investigou se a suplementação de ômega-3 melhora a resposta à sertralina em pacientes com TDM com risco de desenvolvimento de Doença Coronariana (DAC), n= 144 indivíduos foram avaliados durante o período de 10 semanas, foram randomizados em grupo interventor n= 71 e grupo placebo n= 73, entretanto completaram todas etapas do estudo apenas n= 136 pacientes, sendo utilizado o HAMD para avaliar se houve modificações dos escores de humor nos pacientes.

Após as 10 semanas de acompanhamento os resultados entre o grupo ômega e placebo não tiveram diferenças significativas (p= 0,40), pois ambos grupos obtiveram a redução dos escores de HAMD, assim os achados sugerem que a coadministração de ômega-3 em conjunto com a sertralina (50 mg/dia) não melhora os sintomas depressivos.

A investigação na área de nutrição em psiquiatria tem mostrado como a suplementação ou dieta pode impactar diretamente na saúde mental do indivíduo. Nos últimos anos, houve um aumento de pesquisas elaboradas que indicaram a conexão entre a ingestão de nutrientes e a melhora dos sintomas depressivos18. O foco no tratamento dos transtornos de humor, principalmente depressivos, têm sido os neurotransmissores monoaminérgicos dopamina, serotonina e norepinefrina, pois a desregulação desses provocam alterações no humor e no ajuste da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica do neurônio19. Estudos mostram que em países onde o consumo de peixes, fontes de ômega-3, é maior, houve associação com a redução de sintomas depressivos20. Outras análises sugerem que nas dietas ocidentais o ômega-3 necessita ser suplementado em adultos para saúde cerebral21.

**DISCUSSÃO**

A domesticação de animais interferiu na dieta, principalmente dos peixes, consequentemente houve menor disponibilidade de ômega-3, provocando o menor consumo diário por seres humanos, sendo necessário à sua suplementação22. A associação da causa dos sintomas depressivos pode estar relacionada com a redução do consumo de ômega 3, sendo investigado em uma metanálise, que por sua vez, avaliou n= 14 estudos, resultando em uma associação desses sintomas com baixos níveis de ômega-3 em pacientes diagnosticados com depressão23. Entretanto, um estudo suplementando e avaliando os níveis de ômega-3 nas hemácias em pacientes com ICC e TDM, não foi capaz de encontrar melhoras significativas16. Contudo, nesse sentido, a incidência de depressão é maior em indivíduos que consomem menos ômega-3 quando comparado aos indivíduos que possuem o frequente consumo desses ácidos graxos polinsaturados24. Atualmente, não se sabe ao certo por qual motivo exato o ômega-3 reduz a depressão, todavia, as investigações têm cada vez mais sugerido que a baixa ingestão de ômega-3 pode ser nocivo as alterações de humor, enquanto a ingestão prolongada pode ser benéfica25.

A taxa de ocorrência do TDM ao longo da vida nas mulheres é aproximadamente o dobro ocorrido nos homens, com maior suscetibilidade surgindo durante a puberdade e persistindo até a menopausa26. A transição à menopausa pode provocar distúrbios de humor, sendo fator de risco à depressão, dessa maneira, estudos longitudinais demonstraram que os sintomas deprimidos estão presentes em 15% a 18% em mulheres com transição menopáusica (perimenopausa), em contraste com mulheres em pré-menopausa (período que antecede a menopausa) que são de 8% a 12%27. Em uma pesquisa envolvendo indivíduos de 50 anos ou mais, investigou a suplementação e o risco de desenvolvimento de depressão em indivíduos sem histórico, indicou que, sobretudo as participantes do sexo feminino apresentaram sintomas clínicos de depressão, em contraste o sexo masculino não apresentou quaisquer sinais de depressão14. As mulheres por possuírem maior vulnerabilidade à depressão os maiores riscos encontram-se quando os hormônios ovarianos oscilam durante os ciclos menstruais, reprodutivos, perinatal e a menopausa. Essas variações dos hormônios podem desregular o humor em várias mulheres, embora, outras não apresentem sintomas deprimidos em consequência desses hormônios28, assim diversos elementos provavelmente influenciam o risco de TDM, abrangendo outros fatores neurobiológicos e situações estressantes ao longo da vida 26.

Atualmente a relação entre ômega-3 e ômega-6 (ácido linoleico) nas dietas ocidentais é em torno de 15:1, considerando que a referência ideal é ≤ 4:129. Os documentos científicos expõem as vantagens à homeostase fisiológica do organismo humano, entre as interações ômega-6 e ômega-3, apesar disso, os desajustes à quantidade entre esses lipídeos podem ser prejudiciais à saúde30. O Ácido Linoleico (LA) é principalmente encontrado em óleos de canola, milho, oliva e soja 31. Nesse contexto, tem sido documentado que a alta ingestão de LA em dietas ocidentais provoca uma maior quantidade de ácido araquidónico nas membranas celulares, no qual irá provocar a síntese de eicosanóides inflamatórios, leucotrienos da série 4 e prostaglandinas da série 2 intituladas de pró-agregadores32.

Nesse contexto, o ômega-3, a partir do EPA e DHA, produz mediadores de pró-resolução resolvinas e protectinas, que por sua vez irá interferir no processo inflamatório33, sendo determinante no efeito inibitório na prolifereação de linfócitos, síntese de anticorpos e citocinas, manifestação de moléculas adesivas e estimulação das células assassinas naturais (NK). Contudo, os resultados do ômega-6 são idênticos, sendo supressivo ou potenciador da resposta imunológica34. A ingestão superior a recomendada de AL permite a redução da atividade metabólica do EPA e DHA, prejudicando os prós do ômega-330.

Dessa maneira, posterior a alimentação o ômega-6 a partir da enzima delta-6-dessaturase é transmutado em ácido gamalinolênico e di-homo-gamalinolênico com ação das enzimas elongases, consequentemente a delta-5-dessaturase produz o ácido araquidônico (AA) a partir do ácido di-homo-gamalinolênico. Assim, o ômega-3 pode ser impedido da sua conversão em EPA e DHA devido a existente competição entre ômega3 e ômega-6, pelas dessaturases e elongases 35.

 Desse modo, a abordagem nutricional, deve ser seguido pela *Dietary Reference Intakes* (DRI), na qual preconiza a ingestão, entre adultos de 19 e 50 anos, sendo 17g/ dia de ômega-6 em homens, e mulheres da mesma idade com a ingestão de 12 g/ dia, no entanto, o ômega-3 deve ser de 1,6 g/ dia no caso de homens e 1,1g /dia entre mulheres36. Sob esse aspecto, o aumento de ômega-3 em uma dieta ocidental pode minimizar os efeitos pró-inflamatórios do ômega-6 e assim provocar resultados anti-inflamatórios29.

**CONCLUSÃO**

A suplementação de ômega-3 não ocasionou melhoras significativas no TDM na maioria dos estudos revisados. Apenas um estudo observou efeito positivo suplementação de ômega-3 quando associado à sertralina. Esses achados, enfatizam a exigência de uma perspectiva holística durante análise nutricional em pacientes com depressão, tendo em vista que não se trata apenas da dieta em geral, mas a estrutura específica dos ácidos graxos. Com isso, reforça-se a importância do planejamento individualizado no desenvolvimento de planos alimentares, com intuito de equilibrar a ingestão de ômega-3 e ômega-6, no que lhe diz respeito ao bem-estar emocional dos pacientes.

Outrossim, destaca-se a necessidade de mais ensaios clínicos, apoiando elucidações minuciosas e determinantes em relação ao impacto da suplementação de ômega-3 nos sintomas depressivos, de forma isolada ou associada, assim, uma abordagem clínica de considerar estratégias nutricionais à saúde mental.

**REFERÊNCIAS**

1. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC). Depressão. [Internet]. 2023 [acessado em: 1 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/depressao/>.

2. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Depressão [Internet]. 2023 [acessado em:1 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao/>.

3. World Health Organization (WHO). Depressive disorder (depression). [Internet]. 2023 [acessado em: 1 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

4. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JÁ, Brasil MA, Jurena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). Rev Bras Psiquiatr, 2003; 25(3): 144-122. [doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013](https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013).

5. Van der Wurff ISM, Yon Schacky C, Bergeland T, et al. Exploring the association between whole blood Omega-3 Index, DHA, EPA, DHA, AA and n-6 DPA, and depression and self-esteem in adolescents of lower general secondary education. Eur J Nutr, 2019;58(4):1429-1439. doi:10.1007/s00394-018-1667-4.

6. Zeng L, Honggang LV, Wang X, et al. Causal effects of fatty acids on depression: Mendelian randomization study. Front Nutr. 2022; 9(1): 01-11. doi:10.3389/fnut.2022.1010476

7. Stachowicz K. The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. Arch. Biochem. Biophys. 2023; 737(15): 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109555>.

8.NELSON, D.L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

9. Zavala NCI. Usando ômega 3 como tratamento antienvelhecimento. Medisur. 2020;18 (6):1198-1209. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=99595>.

10. Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012;18 (41):5839-5847. doi:10.3748/wjg.v18.i41.5839.

11. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annu Rev Food Sci Technol. 2018;9 :345-381. doi:10.1146/annurev-food-111317-095850

12. Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. Nutrients. 2018;11(1): 1-16. doi:10.3390/nu11010046.

13. Yang R, Wang L, Jin K, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Alleviate Anxiety Rather Than Depressive Symptoms Among First-Diagnosed, Drug-Naïve Major Depressive Disorder Patients: A Randomized Clinical Trial. Front Nutr. 2022; 9: 1-12. doi:10.3389/fnut.2022.876152.

14. Okereke OI, Vyas CM, Mischoulon D, et al. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 326(23): 2385-2394. doi:10.1001/jama.2021.21187.

15. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, et al. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. J Psychiatr Res. 2018; 107: 1-33. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.09.016.

16. Jiang W, Whellan DJ, Adams KF, Babyak MA, Boyle SH, Wilson JL, Patel CB, Rogers JG, Harris WS, O’Connor CM. Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Supplements in Depressed Heart Failure Patients: Results of the OCEAN Trial. JACC Heart Fail. 2018; 6 (10): 833-843. [doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.011).

17. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Omega-3 and Sertraline in Depressed Patients With or at Risk for Coronary Heart Disease. J Clin Psychiatry. 2019; 80(4): 1-20. doi:10.4088/JCP.19m12742.

18. Jacka FN, Maes M, Pasco JA, Williams LJ, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. J Affect Disord. 2012; 141(1): 79-85. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.018.

19. Beyer JL, Payne ME. Nutrition and Bipolar Depression. Psychiatr Clin North Am. 2016; 39(1):1-12. doi: 10.1016/j.psc.2015.10.003.

20. Meyer BJ, Kolanu N, Griffiths DA, Grounds B, Howe PR, Kreis IA. Food groups and fatty acids associated with self-reported depression: an analysis from the Australian National Nutrition and Health Surveys. Nutrition. 2013; 29(7-8): 1042-1047. doi: 10.1016/j.nut.2013.02.006.

21. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. Ann Nutr Metab. 1999; 43(2): 127-130. doi: 10.1159/000012777.

22. Wani, A. L., Bhat, S. A., & Ara, A. (2015). Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: A review of the scientific evidence. Integr. Med. Res, 4(3), 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2015.07.003>.

23. 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. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.018. Epub 2010 May 10. PMID: 20452573.

24. Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. Reprod Nutr Dev. 2005; 45 (1): 1-28. doi: 10.1051/rnd:2005001.

25. Smith MA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH. Essential fatty acids and mood: A systematic review of observational studies. Am J Food Nutr. 2011; 1(1): 14-27. doi:10.5251/ajfn.2011.1.1.14.27.

26. Vega JN, Taylor WD, Gandelman JA, et al. Persistent Intrinsic Functional Network Connectivity Alterations in Middle-Aged and Older Women With Remitted Depression. Front Psychiatry. 2020; 11 (62): 1-7. doi:10.3389/fpsyt.2020.00062.

27. Freeman MP, Hibbeln JR, Silver M, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. Menopause. 2011; 18(3): 279-284. doi:10.1097/gme.0b013e3181f2ea2e.

28. Albert K, Ledet T, Taylor W, Newhouse P. Estradiol administration differentially affects the response to experimental psychosocial stress in post-menopausal women with or without a history of major depression. J Affect Disord. 2020; 261: 204-210. doi:10.1016/j.jad.2019.09.074.

29. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12(12): 1-197. doi:10.1002/14651858.CD011016.pub2.

30. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP, et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;100(1): 1–40. [https://www.scielo.br/j/abc/a/3TLGLy5VWGfTZfvZr8DxBHf#](https://www.scielo.br/j/abc/a/3TLGLy5VWGfTZfvZr8DxBHf).

31. Martin CA, Almeida VV de, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE, et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. Rev Nutr. 2006;19(6): 761–770. doi.org/10.1590/S1415-52732006000600011.

32. Redruello-Requejo M, Samaniego-Vaesken MdL, Puga AM, Montero-Bravo A, Ruperto M, Rodríguez-Alonso P, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Ingestão de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6, determinantes e fontes dietéticas na população espanhola: resultados do estudo ANIBES. Nutrientes. 2023;15(3): 1-28.<https://doi.org/10.3390/nu15030562>.

33. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. Medicina (Ribeirão Preto). 2011; 44(3): 234-240. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47365>.

34. Perini JÂDL, Stevanato FB, Sargi SC, Visentainer JEL, Dalalio MMDO, Matshushita M, et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. Rev Nutr. 2010; 23(6):1075–86. doi.org/10.1590/S1415-52732010000600013.

35. Kim HK, Kang EY, Go GW. Recent insights into dietary ω-6 fatty acid health implications using a systematic review. Food Sci Biotechnol. 2022; 31(11):1365-1376. doi:10.1007/s10068-022-01152-6.

36. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. J Am Diet Assoc. 2002;102(11):1621-1630. doi:10.1016/s0002-8223(02)90346-9.