

SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS: QUAL A EVIDÊNCIA?

OMEGA-3 SUPPLEMENTATION IN DEPRESSIVE SYMPTOMS: WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Catarina Rocha Vieira¹, Cátia Palha¹, Marisa Barros¹, Pedro M. Castro¹, Cátia Lírio²

RESUMO

Introdução: As perturbações depressivas caracterizam-se por tristeza, perda de interesse ou prazer. Os ómega-3 têm sido propostos como adjuvantes no tratamento de sintomas depressivos. Este artigo tem como objetivo rever a evidência relativa à suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, em português, inglês e espanhol, publicados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018, nas bases de dados *Pubmed*; *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*, utilizando combinações dos termos *Medical Subject Headings* “depression”, “depressive disorder”, “depressive disorder, major”, “fatty acids, omega-3”, “eicosapentaenoic acid” e “docosahexaenoic acids”. Para atribuição dos níveis de evidência foi usada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)*.

Resultados: Dos 420 artigos encontrados, dez cumpriram os critérios de inclusão: seis meta-análises, três revisões sistemáticas e um ensaio clínico. Estes estudos mostraram benefício no uso de formulações com ómega-3 no tratamento da depressão *major* ou depressão *minor*, comparativamente ao placebo. A associação de ómega-3 e antidepressivos demonstrou superioridade ao tratamento com cada um isoladamente. No tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, apenas uma revisão apresentou benefício modesto dos ómega-3, sem significância estatística. O tratamento com ómega-3 não apresentou eventos adversos significativos.

Discussão e Conclusão: As principais limitações deste estudo prendem-se com a heterogeneidade das formulações de ómega-3 utilizadas e com a escassez de dados relativos à avaliação de viés. Esta revisão demonstrou benefício no uso adjuvante de ómega-3 na terapêutica com antidepressivos no tratamento da depressão *major* e depressão *minor* em adultos (SORT A), bem como em monoterapia (SORT A). A evidência de benefício no tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis é inconsistente (SORT B), pelo que o seu uso não é recomendado por rotina.

Palavras-chave: depressão; ómega-3

Keywords: depression; fatty acids, omega-3

INTRODUÇÃO

As perturbações depressivas são caracterizadas por sintomas como humor deprimido durante a maior parte do dia, diminuição do interesse ou prazer nas atividades diárias, perda ou ganho significativo de peso, insónia ou hipersónia, agitação ou lentificação psicomotora, fadiga/perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade de concentração diminuída e pensamentos recorrentes sobre morte.¹ Uma vez que constituem um grupo heterogéneo, as perturbações depressivas são classificadas consoante a presença de sintomas positivos e/ou negativos, a sua intensidade e o seu impacto funcional. O diagnóstico de depressão *major* é feito na presença de cinco ou mais destes sintomas (sendo obrigatório um dos dois primeiros) por um período superior a duas semanas, causando sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo do funcionamento

social/profissional do doente e na ausência de uma explicação fisiológica atribuível aos efeitos de uma substância ou de outra condição médica.¹ No entanto, os sintomas podem existir em número e intensidade diferente, num contínuo de gravidade; quadros clínicos caracterizados por sintomas depressivos de baixa intensidade que não cumprem os critérios para o diagnóstico de depressão *major* têm sido descritos na literatura como perturbações depressivas *minor*.²

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2015 mais de 300 milhões de pessoas sofriam de depressão, o que corresponde a 4,4% da população mundial.³ Esta situação constitui um forte impacto na qualidade de vida do indivíduo, com consequente incapacidade para a atividade produtiva, representando 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade.³ Num estudo epidemiológico que incluiu 34 países, Portugal ficou posicionado em 4º lugar relativamente à taxa de prevalência anual de perturbações mentais.⁴ Dentro destas, a perturbação depressiva representava uma prevalência anual de 7,9%, sendo apenas ultrapassada pela perturbação de ansiedade.⁴

Ao longo dos últimos anos, os ómega-3 têm vindo a ser propostos como adjuvantes no tratamento de

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Camélias, ACES Grande Porto VII – Gaia

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Camélias, ACES Grande Porto VII – Gaia

sintomas depressivos e vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos nesse sentido.^{5,6} Os ômega-3 correspondem a ácidos gordos de cadeia longa, derivados do ácido alfa-linoleico (ALA), um ácido gordo essencial que não é produzido no corpo humano.⁷ Os principais ômega-3 incluem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexanóico (DHA), que podem ser encontrados em alimentos como sementes, frutos secos e peixes gordos.⁷

Inicialmente, os ômega-3 foram aconselhados na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular, uma vez que induzem uma modelação do perfil lipídico com redução dos níveis de triglicéridos e aumento do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), para além de terem um efeito anti-inflamatório ao reduzir o *stress* oxidativo.^{7,8}

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado também uma associação entre o défice de ômega-3 e o desenvolvimento de perturbações depressivas,⁹ e têm sido propostos diversos mecanismos fisiológicos. Estes ácidos gordos facilitam a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica, que se encontra alterada em doentes deprimidos¹⁰; por outro lado, estudos em modelos animais sugerem também um papel modulador neuroendócrino através do eixo hipotálamo-hipófise, cuja desregulação está também implicada na etiopatogénese da depressão.¹¹ Para além disso, os ômega-3 apresentam um efeito anti-inflamatório neuronal, ao antagonizar o efeito de citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente, bem como um possível efeito neuroprotetor.^{10,12}

O presente artigo tem como objetivo rever a evidência mais recente relativa ao uso de ômega-3 com esta indicação, respondendo à pergunta clínica: “Em indivíduos adultos com sintomas depressivos, a suplementação com ômega-3 (EPA e/ou DHA) apresenta redução destes sintomas comparativamente com o placebo?”.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, individualmente por cada um dos autores (com uma taxa de concordância de 100%), utilizando diferentes combinações dos descritores *Medical Subject Headings (MeSH)*: “depression”, “depressive disorder”, “depressive disorder, major”, “fatty acids, omega-3”, “eicosapentaenoic acid” e “docosahexaenoic acids” (Quadro I).

Foram pesquisadas normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), em português, inglês e espanhol (línguas dominadas pelos autores), publicados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018, nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical*

Quadro I. Estratégia de pesquisa

	Descritor <i>MeSH</i> /Operadores Booleanos
#1	“depression”
#2	“depressive disorder”
#3	“depressive disorder, major”
#4	“fatty acids, omega-3”
#5	“eicosapentaenoic acid”
#6	“docosahexaenoic acids”
#7	#1 OR #2 OR #3
#8	#4 OR #5 OR #6
#9	#7 AND #8

Association Practice Guidelines Infobase, *Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*.

Foi definido que os estudos deveriam cumprir critérios de inclusão que respondessem aos quatro parâmetros da questão PICO. Os critérios de seleção dos artigos encontram-se descritos no Quadro II.

Quadro II. Critérios de seleção dos artigos

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Indivíduos adultos com sintomas depressivos	Doença bipolar, idade pediátrica, gravidez, depressão pós-parto, depressão como comorbilidade
Intervenção	Suplementação oral com ômega-3 (EPA e/ou DHA)	
Comparação	Placebo ou não tratamento ou comparação com tratamento convencional (Antidepressivo)	
Outcome	Intensidade dos sintomas depressivos, avaliada por escala descrita no corpo do artigo e assumindo como diferenças clinicamente significativas o critério do artigo	

Legenda: DHA – ácido docosahexanóico; EPA – ácido eicosapentanóico

Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação foi usada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*.¹³

A avaliação final da qualidade e nível de evidência dos artigos incluídos foi realizada conjuntamente pelos autores.

RESULTADOS

Dos 420 artigos encontrados, foram excluídos 208 duplicados, 195 após leitura do título e resumo e sete após leitura integral do artigo. Deste modo, foram selecionados dez artigos: seis meta-análises, três revisões sistemáticas e um ECAC. O processo de seleção dos estudos incluídos encontra-se descrito na Figura 1. A descrição dos artigos incluídos encontra-se resumida nos Quadros III a V.

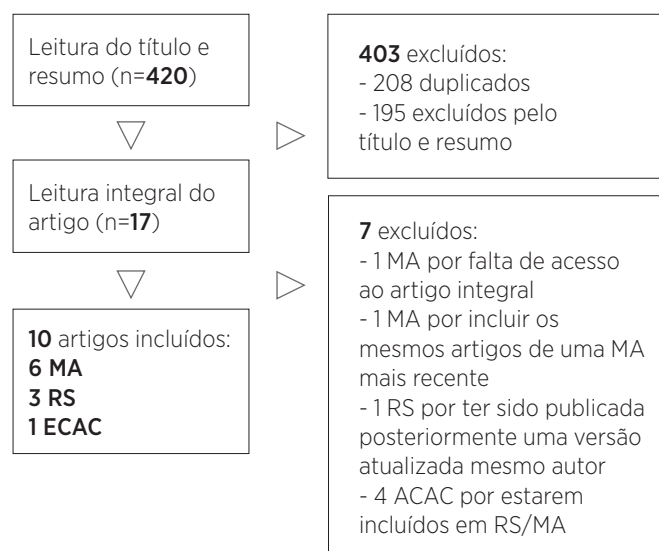


Figura 1. Algoritmo de seleção dos artigos.

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; MA – meta-análise; RS – revisão sistemática.

A meta-análise de *Grosso G et al.*¹⁴, publicada em 2014 (NE 1), teve como objetivo rever a eficácia do tratamento com ômega-3 em doentes com diferentes perturbações depressivas. A pesquisa incluiu 47 ECAC no total, focando um largo espectro de perturbações depressivas abrangendo associações com doença bipolar, demências ou a doença de *Parkinson*. Para esta revisão, consideraram-se apenas os estudos referentes aos diagnósticos de depressão *major*, depressão *minor* e sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, sem outras associações, num total de 29 ECAC com 2234 doentes, publicados entre 1990 e 2013. No grupo de doentes diagnosticados com depressão *major* foi testada a terapêutica com diferentes formulações de EPA e/ou DHA, usando como controlo o placebo, tendo sido demonstrado o benefício no seu uso [diferença padrão (DP): 0,47; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,29 a 0,66]. No grupo de doentes com depressão *minor*, um estudo testou o uso de EPA ou DHA em monoterapia, três estudos focaram-se no uso de EPA isolado e nove estudos abordaram associações de EPA + DHA, usando todos eles o placebo como controlo. Mais uma vez, verificou-se o benefício do tratamento com estas associações, embora com menor expressão (DP: 0,15;

IC 95%: 0,01 a 0,30). No grupo de indivíduos saudáveis com sintomas depressivos não foram encontrados benefícios no uso de diferentes formulações de ômega-3 (DP: 0,00; IC 95%: -0,13 a 0,13).

A meta-análise de *Appleton KM et al.*¹⁵, publicada em 2016 (NE 2), pretendeu rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento antidepressivo (AD), incluindo 26 ECAC publicados entre 2008 e 2014, com um total de 1438 participantes. Os autores concluíram não existir evidência de qualidade suficiente para determinar a eficácia da suplementação com ômega-3 no tratamento da perturbação depressiva *major*. Foi demonstrado um benefício diminuto/modesto apenas entre a suplementação de ômega-3 *versus* (vs) placebo e a melhoria dos sintomas depressivos [média da diferença (MD): -0,32; IC 95%: -0,52 a -0,12; $p = 0,001$], contudo com significância clínica pequena pela evidência ser baixa qualidade. Os autores demonstraram, todavia, não existirem diferenças significativas de eventos adversos entre os grupos estudados [Odds ratio (OR): 1,24; IC 95%: 0,95 a 1,62; $p = 0,12$], sugerindo que a suplementação com ácidos gordos poli-insaturados (PUFA) possa constituir uma alternativa no tratamento da perturbação depressiva *major*, pelo benefício potencial na redução de efeitos adversos dos antidepressivos.

A meta-análise de *Mocking RJ et al.*¹⁶, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a eficácia dos ômega-3 no tratamento da perturbação depressiva *major* em adultos com tratamento antidepressivo, incluindo 15 ECAC, publicados entre 2002 e 2015, com um total de 1233 participantes. Estes estudos incluíram grupos tratados com diferentes formulações de EPA e/ou DHA, por vezes associados a antidepressivos, em comparação com o placebo. Os autores concluíram que houve um benefício estatisticamente significativo da suplementação de PUFA na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major* [média da diferença padrão (MDP): 0,398; IC 95%: 0,114 a 0,682; $p = 0,006$]. Este efeito foi, ainda, particularmente superior para doses elevadas de EPA, que se associou a melhores respostas ($\beta = 0,00026$, 0,00008 a 0,00044; $p = 0,005$) e, também, em doentes medicados concomitantemente com antidepressivos ($\beta = 0,0041$, 0,00011 a 0,00716; $p = 0,008$). Os autores não encontraram efeitos significativos quanto à dose de DHA, ao rácio de dose EPA/DHA, à severidade dos sintomas depressivos ou à idade, na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major*. Os autores não se

referiram a efeitos adversos, todavia recomendando a monitorização de potenciais efeitos laterais a longo prazo na suplementação de EPA em doses elevadas.

A meta-análise de *Sarris J et al.*¹⁷, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a eficácia dos ómega-3 e outros PUFA no tratamento de sintomas depressivos em doentes com perturbação depressiva *major*. No que concerne aos ómega-3 foram incluídos oito ECAC, publicados entre 2002 e 2013, com um total de 448 participantes. Os autores concluíram que houve um efeito estatisticamente significativo no benefício da suplementação de ómega-3 na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major*, em seis dos oito estudos (*Hedges g*: 0,61; *IC* 95%: 0,15 a 1,06), com significância estatística ($p = 0,009$). Verificou-se que formulações de EPA reduziram significativamente os sintomas de depressão em relação ao placebo e ao DHA. Análises de sensibilidade revelaram que, quando a meta-análise dos dados foi restrita a grupos tratados com EPA, este efeito foi ligeiramente reforçado (*Hedges g*: 0,69, $p = 0,007$). Verificou-se uma substancial heterogeneidade de dados entre os estudos. Os efeitos adversos mais frequentes foram gastrointestinais (obstipação, diarreia, epigastralgias). Em todos os estudos, as taxas de desistências devido a efeitos adversos foram baixas (menos de 2% das amostras).

A meta-análise de *Bae JH et al.*¹⁸, publicada em 2018 (NE 1), pretendeu rever a evidência da suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos em idosos sem antidepressivos, incluindo seis ECAC, publicados entre 2008 e 2012, com um total de 4605 participantes. A análise avaliou o efeito do tratamento com ómega-3 no humor depressivo em dois grupos: doentes idosos com boa saúde mental e doentes idosos com diagnóstico de depressão. Dos seis estudos incluídos, cinco avaliaram a eficácia da associação de EPA e DHA vs placebo e um estudo a eficácia da associação de EPA com DHA e ALA vs placebo no tratamento dos sintomas depressivos em idosos. Os autores concluíram existir eficácia da suplementação com ómega-3 no tratamento na perturbação depressiva *major*, tendo demonstrado uma associação positiva global, estatisticamente significativa, na melhoria dos sintomas de humor depressivo nos idosos com depressão leve a moderada (*Hedges g*: -0,94; *IC* 95%: -1,37 a -0,5), sendo que esse benefício não foi demonstrado no grupo de idosos sem depressão e com boa saúde mental (*Hedges g*: 0,12; *IC* 95%: -0,05 a 0,29). Os autores não se referiram a efeitos adversos e sugerem que para que a suplementação com ómega-3 seja

eficaz na melhoria dos sintomas depressivos, poderão ser necessárias doses superiores a 1 g/dia.

A meta-análise de *Bai ZG et al.*¹⁹, publicada em 2018 (NE 1), analisou a eficácia de formulações de ómega-3 na redução de sintomas depressivos em indivíduos com mais de 60 anos. O estudo incluiu nove ECAC publicados entre 2008 e 2017, abrangendo 3549 participantes. Todos os estudos avaliaram a eficácia de combinações de EPA e DHA em diferentes proporções no tratamento dos sintomas depressivos comparativamente com o placebo. A análise inicial da população em estudo revelou ausência de benefício no tratamento com ómega-3 (*Hedges g*: -0,202; *IC* 95%: -0,463 a 0,060); contudo, a análise de subgrupos demonstrou haver benefício estatisticamente significativo no grupo de doentes tratados com doses superiores a 1,5 g/dia (*Hedges g*: -0,428; *IC* 95%: -0,822 a -0,035). A restante análise não encontrou efeitos significativos condicionados pelo nível basal de depressão, presença de comorbidades neuropsiquiátricas, proporção EPA/DHA nas formulações utilizadas ou duração do tratamento. Contudo, os autores consideram que a amostra utilizada poderá não ter atribuído potência suficiente à análise para obter conclusões sólidas.

A revisão sistemática de *Hallahan B et al.*²⁰, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a evidência da suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento antidepressivo, incluindo 35 ECAC publicados entre 2003 e 2013, com um total de 11038 participantes. Dos 23 estudos que não incluíram diagnóstico de depressão, 15 foram avaliados em regime adjuvante e oito em monoterapia. Os autores concluíram que, entre os participantes com depressão, formulações predominantes em EPA demonstraram benefícios clínicos em comparação com o placebo (*Hedges g*: 0,34; *IC* 95%: 0,21 a 0,47, $p = 0,001$, $I^2 = 61\%$), contrariamente a formulações predominantes em DHA, que não demonstraram benefício clínico (*Hedges g*: 0,03; *IC* 95%: -0,12 a 0,19, $p = 0,66$, $I^2 = 35\%$). O EPA foi eficaz quer como tratamento adjuvante quer em monoterapia (*Hedges g*: 0,33; *IC* 95%: 0,13 a 0,52, $p = 0,003$, $I^2 = 68\%$). Entre as populações com um episódio depressivo diagnosticado, as formulações predominantes de EPA demonstraram um benefício significativo em comparação ao placebo (*Hedges g*: 0,61; *IC* 95%: 0,38 a 0,85, $p = 0,001$, $I^2 = 61\%$). Não houve benefício consistente para populações sem diagnóstico formal de depressão (*Hedges g*: 0,08; *IC* 95%: -0,01 a 0,17, $p = 0,07$, $I^2 = 5\%$).

A revisão sistemática de *Ciappolino V et al.*²¹,

publicada em 2017 (NE 2), pretendeu rever a evidência da suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos na perturbação depressiva *major*, em adultos com ou sem tratamento antidepressivo. Os estudos incluídos abrangeram diversos grupos tratados com formulações de EPA e/ou DHA, com e sem associação de antidepressivos. Os autores concluíram que na perturbação depressiva *major* a suplementação com EPA ou DHA é uma terapêutica promissora em monoterapia ou combinada com antidepressivo, quando comparada com o placebo. Contudo, não foi encontrada uma eficácia significativa da suplementação com EPA ou DHA na redução dos sintomas depressivos, uma vez que apenas ECAC com tamanho amostral reduzido mostraram um efeito positivo da suplementação com EPA e/ou DHA. A evidência dos quatro maiores ensaios clínicos (n = 3245) não encontrou efeitos significativos da suplementação em doentes com perturbação depressiva *major*.

A revisão sistemática de *Gartlehner G et al.*²², publicada em 2017, trata-se de uma revisão de revisões sistemáticas que abordaram a eficácia de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da perturbação depressiva *major*. Das 19 revisões incluídas, duas abordaram a terapêutica com ómega-3, sendo uma delas a de *Appleton KM et al.*¹⁰ já descrita anteriormente. A outra, de *Gartlehner et al.* (2015), abrangeu um ECAC que testou a associação EPA + DHA + outros PUFA vs antidepressivo, e um outro ensaio de três braços que estudou

a associação EPA + antidepressivo vs EPA isolado vs antidepressivo isolado. Dado que estes estudos focavam comparações com antidepressivos, foram excluídos por não se encontrarem no âmbito desta revisão. A análise dos estudos que compararam ómega-3 vs placebo (n = 308) demonstrou uma tendência geral para o benefício no seu uso, embora os resultados não tenham atingido significância estatística (DP: -0,32; IC 95%: -0,86 a 0,21).

O ECAC de *Tayama J et al.*²³, publicado em 2018 (NE 1), abordou a eficácia do tratamento da depressão ligeira a moderada num grupo de trabalhadores no Japão (n = 90), avaliada segundo a escala *Beck Depression Inventory-II*. Tratou-se de um estudo duplamente cego com dois braços paralelos com duração de 12 semanas, em que o grupo de intervenção foi tratado com uma combinação de ómega-3 (maioritariamente EPA e DHA) e psicoterapia, enquanto o grupo de controlo recebeu um placebo para além da psicoterapia. A análise estatística revelou uma redução na severidade dos sintomas depressivos em ambos os grupos, contudo não se verificou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com ómega-3 e o grupo tratado com placebo (*net change*: 0,7; IC 95%: -0,7 a 2,1). Estes resultados não foram influenciados pelas variáveis sexo, idade ou score inicial de depressão; os autores colocam a hipótese de o consumo de peixe e as concentrações séricas de ómega-3 (que não foram avaliadas) possivelmente influenciarem estes resultados.

Quadro III. Descrição resumida das meta-análises incluídas

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
<i>Grosso G et al.</i> ¹⁴ (2014) Meta-análise	Rever a evidência do tratamento com ómega-3 em doentes com diferentes perturbações depressivas	PDM 10 ECAC (n = 464) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-16 semanas Dm 13 ECAC (n = 1045) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-24 semanas SDAS 6 ECAC (n = 725) Sem AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-26 semanas Origem não especificada	PDM - Associação EPA + DHA (0,6 - 4,4/0,75 - 2,2 g/dia) vs placebo (6 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 2,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) Dm - Associação EPA + DHA (0,14 - 1,2/0,09 - 2,4 g/dia) vs placebo (9 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - EPA ou DHA monoterapia (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) SDAS - Associação EPA + DHA (0,226 - 3/0,176 - 0,847 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - Associação EPA + DHA + outros PUFA (1,60/0,80/0,40 g/dia) vs placebo (1 ECAC)	Meta-análise demonstra: - Benefício do uso de ómega-3 no tratamento do humor depressivo em doentes com PDM (DP: 0,47; IC 95%: 0,29 a 0,66). - Ligeiro benefício no grupo de doentes com Dm (DP: 0,15; IC 95%: 0,01 a 0,30), apesar de estes serem clinicamente mais heterogêneos. - Análise conjunta destes dois grupos manteve benefício (DP: 0,27; IC 95%: 0,16 a 0,39), apesar de algumas dúvidas quanto à heterogeneidade. - Efeito praticamente nulo na melhoria do humor em indivíduos saudáveis (DP: 0,00; IC 95%: -0,13 a 0,13). Meta-regressão demonstra: - Sem efeito da gravidade da depressão na <i>baseline</i> nos grupos PDM e Dm na eficácia do tratamento com ómega-3 (CR = 0,019; IC 95%: 20,009 a 0,047; p = 0,167). - Dose de EPA correlacionou-se com eficácia (CR = 0,477; IC 95%: 0,084 a 0,869; p = 0,02), ao contrário da dose de DHA (CR = -0,066; IC 95%: -0,471 a 0,603; p = 0,801). Não foram reportados efeitos adversos.	1

<p><i>Appleton KM et al.</i>¹⁵ (2016) Meta-análise <i>Cochrane</i></p>	<p>Rever o efeito da suplementação com ômega-3 nos sintomas depressivos em adultos</p>	<p>26 ECAC (n = 1438) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 6-16 semanas América e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,56 - 4,4/0,15 - 2,2 g/dia) vs placebo (12 ECAC) - Associação EPA + DHA + outros PUFA (0,18 - 1,8/0,27 - 0,9/0,1 - 0,6 g/dia) vs placebo (4 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (8 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra: - Benefício pequeno/modesto entre a suplementação de ômega-3 vs placebo e a melhoria dos sintomas depressivos (MD: -0,32; IC 95%: - 0,52 a - 0,12; p = 0,001), com significância clínica pequena, por evidência de baixa qualidade. - Sem diferença significativa de eventos adversos entre os grupos (OR: 1,24; IC 95%: 0,95 a 1,62; p = 0,12).</p>	2
<p><i>Mocking RJ et al.</i>¹⁶ (2016) Meta-análise</p>	<p>Rever a eficácia dos ômega-3 no tratamento da PDM</p>	<p>15 ECAC (n = 1233) Com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 11-28 semanas Europa, América e Ásia</p>	<p>- AD + Associação EPA + DHA adjuvante (0,93 - 4,4/0,15 - 2,2 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - AD + EPA adjuvante (1,0 - 2,0 g/dia) vs placebo (4 ECAC) - AD + DHA adjuvante (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - Associação EPA + DHA (0,18 - 1,06/0,15 - 0,90 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra associação positiva global entre a suplementação com ômega-3 e a melhoria dos sintomas depressivos de doentes com PDM (MDP: 0,398; IC 95%: 0,114 a 0,682; p = 0,006) Meta-regressão demonstra associação positiva superior entre a suplementação de ômega-3 vs placebo e a melhoria dos sintomas de doentes com PDM: - Com doses superiores de EPA ($\beta = 0,00026$, 0,00008 a 0,00044; p = 0,005). - Como adjuvante de AD ($\beta = 0,0041$, 0,00011 a 0,00716; p = 0,008). - Sem associação significativa com a dose de DHA, rácio EPA/DHA, severidade da PDM ou idade. Sem referência a efeitos adversos.</p>	1
<p><i>Sarris J et al.</i>¹⁷ (2016) Meta-análise</p>	<p>Rever o efeito da suplementação com ômega-3 e outros PUFA no tratamento de sintomas depressivos em doentes com diagnóstico de PDM</p>	<p>8 ECAC (n = 448) Com AD Idades: média de idades 44 anos (DP = 11 anos) Follow-up: 4-12 semanas Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,93 - 1,8/0,4 - 2,2 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - Associação EPA (1,0 g/dia) vs DHA (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - E-EPA (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - E-EPA (1,0 g/dia) + fluoxetina vs E-EPA (1,0 g/dia) monoterapia vs fluoxetina monoterapia (1 ECAC)</p>	<p>- Redução estatisticamente significativa nos scores de avaliação de depressão no grupo de tratamento com ômega-3 vs grupo controlo (em 6 dos 8 estudos) (Hedges g: 0,61; IC 95%: 0,15 a 1,06; p = 0,009). - Redução significativa dos sintomas de depressão em doentes tratados com EPA vs placebo ou DHA (Hedges g: 0,69; p = 0,007). - Sem resultados favoráveis nas doses de 2 g (Hedges g: - 0,043; IC 95%: -0,682 a 0,596) e 4 g de E-EPA (Hedges g: 0,374; IC 95%: -0,28 a 1,027) vs placebo. - Redução significativa nos sintomas de depressão para a associação E-EPA + fluoxetina (Hedges g: 1,000; IC 95%: 0,282 a 1,719; p = 0,006), em comparação com E-EPA e fluoxetina isoladamente. Baixa taxa de desistências devido a efeitos adversos (menos de 2% das amostras).</p>	1
<p><i>Bae JH et al.</i>¹⁸ (2018) Meta-análise</p>	<p>Rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento dos sintomas depressivos em idosos</p>	<p>96 ECAC (n = 4605) Sem AD Idades: ≥ 65A Follow-up: 2-40 meses Europa, Ásia e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,3 - 2,5 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - Associação EPA + DHA + ALA (0,3 - 2,5/2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra: - Associação positiva global entre a suplementação com ômega-3 e a melhoria dos sintomas de humor depressivo em idosos com depressão leve a moderada (Hedges g: -0,94; IC 95%: -1,37 a -0,5). - Sem benefício significativo no humor depressivo em idosos com boa saúde mental (Hedges g: 0,12; IC 95%: -0,05 a 0,29). Sem referência a efeitos adversos.</p>	1
<p><i>Bai ZG et al.</i>¹⁹ (2018) Meta-análise</p>	<p>Rever a eficácia da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em idosos</p>	<p>9 ECAC (n = 3549) Sem AD Idades >60A Follow-up: 2-40 meses Europa, Ásia e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,18 - 1,8/0,12 - 1,72 g/dia) vs placebo (9 ECAC)</p>	<p>- Benefício não demonstrado na análise geral da população em estudo (Hedges g: -0,202; IC 95%: -0,463 a 0,060). - Subanálise demonstrou benefício estatisticamente significativo no grupo tratado com ômega-3 em doses superiores a 1,5 g/dia (Hedges g: -0,428; IC 95%: -0,822 a -0,035). - Não foi demonstrado efeito modelador condicionado pelo nível basal de depressão, presença de comorbilidades neuropsiquiátrica, proporção EPA:DHA nas formulações utilizadas ou duração do tratamento.</p>	1

Legenda: A - anos; AD - antidepressivo; ALA - ácido alfa-linoléico; CR - coeficiente de regressão; DHA - ácido docosahexanóico; Dm - depressão *minor*; DP - diferença padrão; ECAC - ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA - ácido eicosapentanoico; IC - intervalo de confiança; MD - média da diferença; MDP - média da diferença padrão; NE - nível de evidência; OR - odds ratio; PUFA - ácidos gordos polinsaturados; PDM - perturbação depressiva *major*; SDAS - sintomas depressivos em adultos saudáveis; vs - *versus*.

Quadro IV. Descrição resumida das revisões sistemáticas incluídas

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
Hallahan B et al. ²⁰ (2016) Revisão sistemática	Rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento AD	35 ECAC (n = 11038) Sem e com AD Idades: não especificadas <i>Follow-up</i> : 12 semanas Europa	- Fórmula DHA (> 50% DHA) (12 ECAC) - Fórmula EPA (< 50% DHA) (39 ECAC) - Formulações EPA vs placebo - 17 "strata" - Formulações EPA misturadas vs placebo (22 estudos) Os autores apenas fazem referência às seguintes doses: - Doses de EPA ($\leq 0,8$ g vs $> 0,8$ g) - Dose total de ômega-3 ($\leq 1,5$ g vs $> 1,5$ g)	- Benefício clínico com formulações predominantes em EPA nos participantes com depressão (<i>Hedges g</i> : 0,34; <i>IC</i> 95%: 0,21 a 0,47, $p = 0,001$, $I^2 = 61\%$). - Sem benefício clínico com formulações predominantes em DHA (<i>Hedges g</i> : 0,03; <i>IC</i> 95%: -0,12 a 0,19, $p = 0,66$, $I^2 = 35\%$). - Eficácia do EPA adjuvante (<i>Hedges g</i> : 0,59; <i>IC</i> 95%: 0,42 a 0,77, $p = 0,004$, $I^2 = 57\%$) e em monoterapia (<i>Hedges g</i> : 0,33; <i>IC</i> 95%: 0,13 a 0,52, $p = 0,003$, $I^2 = 68\%$). - Sem benefício nos participantes sem diagnóstico de depressão (<i>Hedges g</i> : 0,08, <i>IC</i> 95%: 0,01 a 0,17, $p = 0,07$, $I^2 = 5\%$). Os autores não se referiram a efeitos adversos.	1
Ciappolino V et al. ²¹ (2017) Revisão sistemática	Rever o efeito da suplementação com ômega-3 depressão <i>major</i>	22 ECAC (n = 1856) Sem e com AD Idades: $\geq 6A$ <i>Follow-up</i> : 3-24 semanas Europa	- Associação EPA + DHA (0,38 - 1,67/0,18 - 1,4 g/dia) vs placebo (7 ECAC) - Associação EPA (1,14 g/dia) + DHA (0,6 g/dia) + outros PUFA vs placebo (1 ECAC) - EPA monoterapia (0,2 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - DHA monoterapia (2 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - EPA (1 g/dia) ou DHA (1 g/dia) monoterapia vs placebo (1 ECAC) - EPA (1,2 - 4 g/dia) + terapêutica <i>standard</i> vs placebo (2 ECAC) - EPA (1 g/dia) ou DHA (1 g/dia) + terapêutica <i>standard</i> vs placebo (1 ECAC) - EPA (0,6 - 4 g/dia) + DHA (0,12 - 2,4 g/dia) + terapêutica <i>standard</i> vs placebo (6 ECAC) - EPA (1 g/dia) + fluoxetina vs placebo (1 ECAC) - EPA (0,9 g/dia) + DHA (0,2 g/dia) + outros PUFA + escitalopram vs placebo (1 ECAC)	- Sem eficácia significativa da suplementação com EPA ou DHA na redução dos sintomas depressivos. - Impacto antidepressivo apenas em ECAC com tamanho amostral reduzido: dois ensaios clínicos demonstraram que o efeito combinado de doses mais altas de EPA com uma dose inferior de DHA foi eficaz na redução dos sintomas depressivos; enquanto seis ensaios clínicos verificaram que a combinação oposta (menor EPA e maior DHA) foi ineficaz. - Sem efeito significativo da suplementação em doentes com PDM ($p > 0,05$) nos quatro maiores estudos (n = 3245). - Os autores não se referiram a efeitos adversos.	2
Gartlehner G et al. ²² (2017) <i>Umbrella review</i> de revisões sistemáticas	Rever a evidência sobre a eficácia de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da PDM	2 RS sobre o efeito dos ômega-3: - Appleton KM et al. (2015) (Quadro III) - Gartlehner G et al. (2015) 2 ECAC (n = 90) Com ou sem AD Idades: $\geq 18A$ <i>Follow-up</i> : 8 semanas EUA e Irão	<i>Gartlehner</i> : - Associação EPA + DHA + outros PUFA (1,80/0,40/0,20 g/dia) vs AD (1 ECAC) - Associação EPA (1,0 g) + AD vs EPA (1,0 g) isolado vs AD isolado (1 ECAC)	- Tendência benéfica no tratamento com ômega-3 relativamente ao placebo, contudo sem significância estatística (<i>DP</i> : -0,32; <i>IC</i> 95%: -0,86 a 0,21). - Risco elevado de viés nos estudos incluídos.	2

Legenda: A - anos; AD - antidepressivo; ALA - ácido alfa-linoleico; CR - coeficiente de regressão; DHA - ácido docosahexanóico; DP - diferença padrão; ECAC - ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA - ácido eicosapentanoico; IC - intervalo de confiança; NE - nível de evidência; PUFA - ácidos gordos polinsaturados; PDM - perturbação depressiva *major*; SDAS - sintomas depressivos em adultos saudáveis; vs - *versus*.

Quadro V. Descrição resumida do ECAC incluído

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
Tayama J et al. ²³ (2018) Ensaio clínico	Avaliar a eficácia de uma intervenção combinada com ômega-3 e psicoterapia no tratamento da depressão ligeira a moderada	n = 90 Sem AD Idades: não especificadas Follow-up: 12 semanas Japão	- Associação EPA + DHA - Associação EPA+DHA+outros ácidos gordos e psicoterapia vs placebo e psicoterapia - Grupo de intervenção: utilizada fórmula EPA (1064 mg) + DHA (558 mg) + outros ácidos gordos em menor proporção	- Redução na severidade da depressão em ambos os grupos (intervenção <i>t student</i> : -7,3, <i>p</i> < 0,01; placebo <i>t student</i> : -4,6, <i>p</i> < 0,01). - Sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (<i>net change</i> : 0,7; IC 95%: -0,7 a 2,1). - Sem diferenças quanto a idade, sexo ou severidade inicial dos sintomas. Os autores não se referiram a efeitos adversos.	1

Legenda: AD – antidepressivo; DHA – ácido docosahexanóico; ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA – ácido eicosapentanóico; IC – intervalo de confiança; NE – nível de evidência; vs – versus.

DISCUSSÃO

Os ácidos gordos ômega-3 têm sido utilizados na prática clínica como modificadores do perfil lipídico, com o objetivo de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares.^{7,8} Recentemente tem sido estudado o efeito antidepressivo dos ômega-3, que atua potencialmente através da modulação da recaptação, degradação, síntese e ligação ao recetor de neurotransmissores como noradrenalina, dopamina e serotonina, entre outros mecanismos.¹⁰ O objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão da evidência disponível sobre o seu uso no tratamento de perturbações depressivas.

Os estudos encontrados apontam, de uma forma geral, para um benefício no uso de formulações com ômega-3 no tratamento da depressão *major* ou depressão *minor* comparativamente ao placebo,^{14,16-18,22} mas não comparativamente aos antidepressivos.²² A eficácia da associação de ômega-3 e antidepressivos parece ser superior ao tratamento com qualquer um deles isoladamente.^{16,17,19} O efeito terapêutico dos ômega-3 parece ser dependente da dose (doses mais elevadas parecem conferir um maior benefício clínico)¹⁹, mas não da gravidade do quadro clínico.^{14,16,19,23}

Estes achados estão de acordo com publicações prévias, nomeadamente de Laino et al.²⁴, que sugerem que a suplementação de ômega-3 em combinação com antidepressivos pode ter maior eficácia do que tratamentos individuais. O artigo sugere ainda que o efeito antidepressivo dos ômega-3 possa ser potencializado com doses baixas de fluoxetina, permitindo assim reduzir a dose do antidepressivo e minimizar os seus efeitos colaterais. Ainda não é completamente conhecido o mecanismo deste efeito sinérgico, mas acredita-se que esteja relacionado com as concentrações de ácido docosapentanóico no hipocampo, regulando assim a biossíntese destes ácidos gordos.²⁴

O ECAC de Tayama et al. não demonstrou maior benefício no tratamento com ômega-3 comparativamente com placebo; contudo, o grupo tratado com ômega-3 apresentou uma redução da severidade de sintomas depressivos comparativamente com a *baseline*.²³ Trata-se de um ensaio clínico que incluiu apenas 90 doentes, todos provenientes do Japão, o que pode dificultar a generalização dos resultados. O padrão alimentar típico, caracterizado por maior consumo de peixes gordos comparativamente com os países ocidentais, é um dos fatores que poderá ter influenciado os resultados.

Quanto ao uso de ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, apenas uma revisão apresentou um benefício modesto, embora sem significado clínico.¹⁵ Os restantes estudos apontam para a ausência de benefício.^{14,18,20,21} Uma das explicações poderá estar relacionada com a grande heterogeneidade de sintomas presentes nestes indivíduos e nos doentes com depressão *minor*, uma vez que alguns quadros serão reativos a situações vivenciais autolimitadas e assim terão pouco benefício com o tratamento antidepressivo.

Doentes com síndromes depressivas encontram-se em maior risco de desenvolver doença cardiovascular, podendo ainda apresentar um pior prognóstico comparativamente com doentes sem depressão.²⁵ Apesar de não existir uma relação causal estabelecida, para além da modelação do perfil lipídico é possível que a suplementação com ômega-3 tenha um benefício cardiovascular acrescido ao ser utilizado no tratamento de sintomas depressivos neste grupo de doentes.

Em termos de eventos adversos, os ômega-3 foram geralmente bem tolerados, embora frequentemente com efeitos gastrointestinais.¹⁷ Existe, no entanto, preocupação quanto à segurança do uso em altas doses, por longos períodos de tempo e/ou quando combinados com certos fármacos.¹⁶ A

suplementação em altas doses poderá aumentar o risco de hemorragias, prejudicar a função imunológica, aumentar a peroxidação lipídica e prejudicar o metabolismo dos lípidos e glicose.²⁶ Em doses de DHA e EPA/DHA combinados superiores a 2 g/dia, há evidência que poderão aumentar as concentrações séricas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).²⁶

As revisões sistemáticas e meta-análises incluídas nesta revisão apresentam algumas limitações. Entre os diversos estudos que as constituem, verificou-se uma grande heterogeneidade quanto às populações em estudo e quanto às formulações de ômega-3 utilizadas. Alguns dos ensaios clínicos basearam-se na administração de EPA ou DHA em monoterapia, enquanto outros utilizaram associações com diferentes proporções de EPA/DHA ou inclusivamente de outros ácidos gordos. Estas diferenças dificultam uma comparação direta entre grupos de tratamento; contudo, parece haver um maior efeito na redução de sintomas depressivos quando se utilizam EPA isolados ou associações com maior proporção destes ácidos gordos.^{16,17,20,21} Pelo contrário, a eficácia do tratamento não tem associação demonstrada com a dose de DHA utilizada.^{16,20}

Verificou-se também, nos estudos avaliados, uma grande heterogeneidade a nível da avaliação e instrumentos utilizados para quantificar os sintomas depressivos (diferentes escalas entre os estudos incluídos), tornando difícil homogeneizar a avaliação do *outcome*. Mais ainda, os critérios assumidos para a assunção de diferenças clinicamente significativas foram baseados nos critérios de significância assumidos por cada artigo, facto que contribui para a dificuldade de homogeneização do *outcome*. O facto de os estudos apresentarem períodos de seguimento distintos e, no geral, curtos (a maioria encontrou-se entre as 4 e as 28 semanas) poderá, também, limitar as conclusões quanto à eficácia do tratamento a longo prazo, considerando o curso natural das perturbações depressivas enquanto doenças crónicas com múltiplas recaídas.

No que diz respeito ao risco de viés, apenas algumas das revisões incluídas fazem referência à sua avaliação de forma sistematizada,^{15,18,20,22} focando-se sobretudo no viés de publicação e salientando a sua possível influência nas conclusões obtidas, uma vez que estudos com resultados favoráveis são tendencialmente mais publicados relativamente a estudos com resultados negativos.

CONCLUSÃO

Existe benefício no uso adjuvante de ômega-3 no tratamento da depressão *major* e depressão *minor* em adultos, com fármacos antidepressivos (SORT A). Os ômega-3 podem, ainda, ser usados em monoterapia, com as mesmas indicações, apresentando benefício quando comparados com o placebo (SORT A). Por outro lado, a evidência quanto ao benefício do seu uso para tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis é inconsistente (SORT B), pelo que o seu uso não é recomendado por rotina.

Estudos futuros com metodologia mais homogênea poderão permitir confirmar com maior segurança e robustez os resultados apresentados nesta revisão.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5 ed. Brasil 2014.
- 2 - Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, Othmer E, Desouza C, Gabrielli WF, *et al.* Minor versus major depression: a comparative clinical study. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2010;12(1):PCC.08m00752.
- 3 - World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Geneva 2017.
- 4 - Almeida J, Xavier M. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental - 1º relatório. 2010.
- 5 - Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. Molecular psychiatry. 2012;17(12):1272-82.
- 6 - Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, *et al.* Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. The American journal of clinical nutrition. 2006;84(6):1308-16.
- 7 - Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. The Journal of nutrition. 2012;142(3):592s-9s.
- 8 - Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, *et al.* Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;7:Cd003177.
- 9 - Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. Integrative medicine research. 2015;4(3):132-41.
- 10 - Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, *et al.* Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014:313570.
- 11 - Larrieu T, Hilal ML, Fourier C, De Smedt-Peyrusse V, Sans N, Capuron L, *et al.* Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. Translational psychiatry. 2014;4:e437.
- 12 - Dyal SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. Frontiers in aging neuroscience. 2015;7:52.
- 13 - Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. American family physician. 2004;69(3):548-56.
- 14 - Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, *et al.* 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.
- 15 - Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. omega-3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. BMJ open. 2016;6(3):e010172.
- 16 - Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Translational psychiatry. 2016;6:e756.

- 17 - Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, *et al.* Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *The American journal of psychiatry.* 2016;173(6):575-87.
- 18 - Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutrition research (New York, NY).* 2018;50:1-9.
- 19 - Bai ZG, Bo A, Wu SJ, Gai QY, Chi I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders.* 2018;241:241-8.
- 20 - Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, *et al.* Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2016;209(3):192-201.
- 21 - Ciappolino V, Delvecchio G, Agostoni C, Mazzocchi A, Altamura AC, Brambilla P. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFAs) in affective disorders. *Journal of affective disorders.* 2017;224:32-47.
- 22 - Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ open.* 2017;7(6):e014912.
- 23 - Tayama J, Ogawa S, Nakaya N, Sone T, Hamaguchi T, Takeoka A, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of affective disorders.* 2019;245:364-70.
- 24 - Laino CH, Garcia P, Podesta MF, Hocht C, Slobodianik N, Reines A. Fluoxetine potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant effect: evaluating pharmacokinetic and brain fatty acid-related aspects in rodents. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2014;103(10):3316-25.
- 25 - Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European heart journal.* 2014;35(21):1365-72.
- 26 - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion related to the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal.* 2012;10(7).

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesses.

CORRESPONDÊNCIA:

Catarina Isabel da Rocha Vieira
catarinarochavieira@hotmail.com

RECEBIDO: 01 de abril de 2019 | ACEITE: 16 de agosto de 2019