

OMEGA-3 AS PREVENTION AND TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS IN ADULTS



ÔMEGA-3 COMO PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM ADULTOS

SILVA, Marina Aparecida da; SOUTO FILHO, Sebastião Nilce; SILVA, Danielly Beraldo dos Santos; MIRANDA, Lidiane Paula Ardisson; TERRA, Rodrigo Aparecido; OLIVEIRA, Rafaela Bergmann Strada; MARTIN, Ricardo Lúcio; SOUZA, Carolina Soares Horta de

Marina Aparecida da Silva, UNIFENAS, Brasil
Sebastião Nilce Souto Filho, UNIFENAS, Brasil
Danielly Beraldo dos Santos Silva, UNIFENAS, Brasil
Lidiane Paula Ardisson Miranda, UNIFENAS, Brasil
Rodrigo Aparecido Terra, UNIFENAS, Brasil
Rafaela Bergmann S. Oliveira, UNIFENAS, Brasil
Ricardo Lucio Martin, UNIFENAS, Brasil
Carolina Soares Horta de Souza, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
 Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
 ISSN: 2596-3481
 Publicação: Trimestral
 vol. 6, nº. 1, 2024
 revista@unifenas.br

Recebido: 30/01/2024
 Aceito: 30/01/2024
 Publicado: 01/02/2024

ABSTRACT: The aim of this study was to perform a systematic literature review of studies that evaluated the effects of omega-3 supplementation on depressive disorders in adults. The studies were selected from the search in the Pubmed and LILACS databases, using the following terms: “Omega-3 fatty acids and depression”, “Omega-3 and depression”, “Omega-3 and depression treatment” and “Omega-3 and depression prevention”. The studies included were: 1) clinical or observational trials that investigated the effects of omega-3 supplementation in adults with depression and/or anxiety; 2) studies published between the years 2017 and May 2022 in English. A total of 192 articles were found, of which only 5 were included in the review after evaluating bias and quality. Among the articles, 3 of them showed an improvement in depressive symptoms after omega-3 supplementation, against 2 articles that showed unfavorable points for its prevention. However, it was concluded that the nutraceutical strategies of using omega-3 as supplements to improve depressive conditions can be put into practice, as they help to improve inflammation and increase the expression of neurotransmitters related to emotions.

KEYWORDS: depression; omega-3 fatty acid; treatment; prevention

RESUMO: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura de estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre os transtornos depressivos em adultos. Os estudos foram selecionados a partir da busca nas bases dados Pubmed e LILACS, utilizando os seguintes termos: “Omega-3 fatty acids and depression”, “Omega-3 and depression”, “Omega-3 and depression treatment” and “Omega-3 and depression prevention”. Os estudos incluídos foram: 1) ensaios clínicos ou observacionais que investigaram os efeitos da suplementação de ômega-3 em adultos com depressão e/ou

ansiedade; 2) estudos publicados entre os anos 2017 e maio de 2022 em inglês. Foram encontrados 192 artigos, dos quais apenas 5 foram incluídos na revisão após avaliação de viés e qualidade. Entre os artigos, 3 deles mostraram uma melhora dos sintomas depressivos após a suplementação do ômega-3, contra 2 artigos que mostraram pontos desfavoráveis à sua prevenção. No entanto, foi concluído que as estratégias nutracêuticas de utilização do ômega-3 como suplementos para melhorar quadros depressivos podem ser colocadas em prática, visto que eles auxiliam na melhora da inflamação e na maior expressão de neurotransmissores relacionados às emoções.

PALAVRAS-CHAVE: depressão; ácido graxo ômega-3; tratamento; prevenção.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno mental é uma disfunção da atividade cerebral que pode afetar o humor, comportamento, raciocínio, aprendizado e a comunicação de um indivíduo. Os tipos mais comuns de transtornos mentais são: depressão, transtorno de ansiedade, transtorno bipolar, demência, transtorno de déficit de atenção, esquizofrenia, transtornos obsessivo-compulsivos, autismo, estresse, estresse pós-traumático e pânico [1].

A depressão caracteriza-se por mudanças no humor e pela perda de prazer em atividades cotidianas. A depressão acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e é a segunda maior causa de morte em indivíduos com idades entre os 15 e 29 anos, sendo mais comum no sexo feminino [2]. A fisiopatologia da depressão pode ser explicada por diferentes teorias, uma delas é a teoria das monoaminas, que propõe que a depressão é causada por níveis reduzidos em especial da serotonina e a noradrenalina [3].

Os fatores provocam a redução desses hormônios e desencadeia o quadro clínico da doença são multifatoriais (genética e ambiente), dentre eles pode-se citar: estresse, morte de familiares ou pessoas próximas, alimentação desequilibrada, falta de atividades físicas, entre outros. Além disso, existe uma forte relação entre o baixo consumo de ômega-3 e a incidência da depressão. Estudos epidemiológicos revelaram que em países onde existe um maior consumo de peixes ricos em ômega-3 os índices de depressão são

menores[4,5].

Os ácidos graxos poli-insaturados são feitos de uma cadeia hidrocarbonada de comprimento variável com várias ligações duplas. A posição da primeira ligação dupla (ômega) diferencia ácidos graxos ômega 3 poli-insaturados (por exemplo: ácido alfa-linolênico ou alfa-LNA. Esses ácidos graxos são considerados essenciais porque não podem ser sintetizados pelo organismo e precisam ser ingeridas na alimentação [6].

O ômega-3 é capaz de reduzir o estresse oxidativo que acontece na membrana neuronal, diminuindo possíveis processos inflamatórios locais, melhorando a integridade de transporte de triptofano (precursor de serotonina) e manutenção de receptores serotoninérgicos do tipo 2, que são os principais responsáveis pelo humor [7].

Pesquisas observacional e ensaios clínicos sugerem que os padrões alimentares saudáveis, como dieta mediterrânea (rica em frutas frescas, vegetais, peixe, azeite extra-virgem azeite de oliva e grãos integrais) pode ser um aliado na prevenção e tratamento da depressão[8], justamente por serem ricos em PUFA's - ômega-3. As conclusões baseadas em revisões sistemáticas e meta-análises de estudos publicados até o momento são variadas. A pesquisa sobre os efeitos da suplementação de PUFA's - ômega-3 sobre os transtornos depressivos em adultos ainda é controverso e limitado.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática de literatura de estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre os transtornos depressivos em adultos, investigando fatores genéticos e influências ambientais que podem causar o quadro depressivo, os benefícios da ingestão do ômega-3 e se sua suplementação pode auxiliar na redução dos sintomas e ser utilizado como tratamento dietético para depressão em adultos.

2 METODOLOGIA

Uma revisão sistemática [9] foi realizada para verificar os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre os transtornos depressivos e de ansiedade em adultos. Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: população, intervenções, comparadores, desfecho(s) de interesse e desenho do estudo (PICO), conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Descrição da estratégia PICO.

Tabela 1. Descrição da estratégia PICO	
Definição	Descrição
Pacientes	Adultos (maiores de 18 anos) com transtornos depressivos
Intervenção	Suplementação dietética com ômega-3
Comparação	Nenhuma suplementação dietética com ômega-3
Desfecho "outcomes"	Melhorias nos sintomas do paciente

A pesquisa da literatura foi conduzida por meio de consultas nas bases dados Pubmed e LILACS. Os seguintes

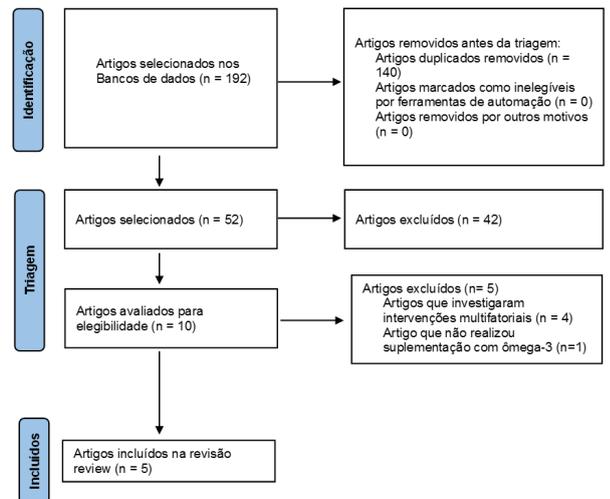
termos de pesquisa foram usados: “Omega-3 fatty acids and depression”, “Omega-3 and depression”, “Omega-3 and depression treatment” and “Omega-3 and depression prevention”. Esses termos foram selecionados a partir dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Os estudos elegíveis foram incluídos de acordo com os seguintes critérios: 1) ensaios clínicos ou observacionais que investigaram os efeitos da suplementação de ômega-3 em adultos com depressão e/ou ansiedade; 2) estudos publicados entre os anos 2017 e maio de 2022 em inglês. Os critérios de exclusão foram: 1) pesquisas que investigaram intervenções multifatoriais; 2) estudos em animais; 3) estudos que foram publicados em formatos de relato de caso; resumos científicos; pôsteres acadêmicos; revisão de literatura do tipo narrativas, integrativas ou sistemáticas; dissertações e teses.

Os estudos encontrados foram enviados para um gerenciador de referências bibliográficas e as duplicatas foram removidas. Em uma primeira etapa, dois pesquisadores (MAS e DBSS) avaliaram o título e o resumo para verificar os critérios de inclusão e de exclusão. Os estudos selecionados foram novamente avaliados por meio da leitura integral do texto. Os artigos retornados a partir dos critérios selecionados foram analisados quanto à qualidade empregando a metodologia das escalas PEDro, baseada na lista Delphi [10]. Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: País/local onde o estudo foi conduzido; tipo de estudo; idade da população estudada; descrição da intervenção e duração; e resultados (desfecho).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática foi baseada no processo geral de busca de inclusão e exclusão de artigos (Figura 1). Primeiramente, foram encontrados 192 artigos, 140 deles, duplicados e removidos. Os 52 estudos restantes foram revisados (título, resumo e palavras-chave) e 42 deles foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. Os 10 artigos restantes foram revisados (texto completo) e 5 deles foram excluídos por não serem elegíveis (4 artigos realizaram intervenções multifatoriais e 1 não realizou suplementação com ômega-3). Assim, os 5 estudos restantes foram selecionados e definidos para revisão. Esses artigos passaram por uma avaliação de viés e qualidade com critérios específicos (título, resultados, discussão e qualidade da publicação). As Tabelas II e III mostram as características gerais, intervenções realizadas e resultados obtidos de todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Figura 1. Diagrama PRISMA10. Etapas relacionadas ao processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão aplicados.



Fonte: Os autores.

Tabela 2. Características gerais (país, desenho experimental, tamanho da amostra, idade e duração da intervenção) de todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Artigo	País	Tipo de estudo e/ou desenho	Tamanho amostral	Média de idade da população estudada	Duração da intervenção
Smith et al., 2018 ¹¹	Austrália	Estudo piloto prospectivo	28	49 anos	8 semanas
Vaz et al., 2017 ¹²	Brasil	Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	60	25,5 anos	16 semanas
Nishi et al., 2017 ¹³	Japão e China	Estudo piloto prospectivo	13	30 anos	12 semanas
Watanabe et al., 2018 ¹⁴	Japão	Ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado por placebo	80	30 anos	13 semanas
Yang et al., 2019 ¹⁵	China	Ensaio clínico duplo-cego randomizado sem placebo	88	40 anos	12 semanas

Tabela 3. Características gerais (descrição e principais resultados da intervenção) dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Artigo	Descrição da intervenção	Desfecho
Smith et al., 2018 ¹¹	Suplementação diária de ômega-3 (260mg ou 520mg por dia de DHA) - Pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior com base na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) e que não responderam à medicação ou psicoterapia.	54% dos pacientes tiveram redução na HAM-D e 45% estavam em remissão (HAM-D). O tratamento adjuvante de DHA em doses baixas mostrou-se benéfico na redução de sintomas depressivos em pacientes acometidos por depressão.
Vaz et al., 2017 ¹²	Suplementação diária de ômega-3 (1000mg de EPA e 720mg de DHA) ou placebo (controle) - Mulheres grávidas identificadas como em risco de depressão pós-parto com base na Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS).	Não houve diferenças estatísticas entre o grupo controle e de intervenção. Portanto, não houve prevenção dos sintomas depressivos durante a gravidez e no pós-parto após a suplementação de ômega-3.
Nishi et al., 2017 ¹³	Suplementação diária de ômega-3 (1020mg de EPA e 690mg de DHA) - Mulheres grávidas (12 a 24 semanas) do Japão e Taiwan, diagnosticadas com transtorno depressivo com base na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D).	A diminuição na pontuação HAM-D desde a linha de base até 12 semanas após o início da intervenção foi significativamente maior em participantes japoneses do que em participantes de Taiwan (teste de soma de classificação de Wilcoxon; P = 0,045).
Watanabe et al., 2018 ¹⁴	Suplementação diária de ômega-3 (1200mg de EPA e 600mg de DHA) - Enfermeiros identificadas como em risco de depressão com base na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).	A suplementação com ômega-3 não foi confirmada em relação ao estado mental dos participantes.
Yang et al., 2019 ¹⁵	Suplementação diária de ômega-3 (3000mg de EPA; ou 1400mg DHA; ou 1500mg de EPA e 700 mg de DHA). Pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior com base na Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAM-D).	A redução dos sintomas foi significativamente maior nos grupos EPA + EPA - DHA do que no grupo DHA. Portanto, a suplementação de EPA e EPA + DHA foram efetivos no tratamento da depressão.

Os modelos experimentais utilizados pelos artigos foram estudo piloto prospectivo; ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo e sem placebo; e ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado por placebo. Apenas dois dos artigos teve o grupo amostral menor que 30 participantes. A média aproximada de idade mais jovem e mais velha dos participantes foram, respectivamente, 25 e 49 anos.

Considerando as suplementações de EPA e DHA em conjunto, os três artigos que realizaram esse ensaio, utilizaram dosagem maior de EPA. Apenas um artigo avaliou baixa dosagem de DHA e um artigo realizou as suplementações em conjunto e também separadamente de EPA e DHA. Esses resultados mostraram que a redução dos sintomas foi significativamente maior nos grupos EPA e EPA + DHA.

Três dos artigos que avaliaram a suplementação de ômega-3 em pacientes diagnosticados com transtornos depressivos, essa suplementação foi efetiva no tratamento da depressão. Porém, no estudo com grávidas (com risco aumentado para o desenvolvimento da depressão) e no estudo com profissionais da saúde, os quais tiveram por objetivo prevenir a depressão, os resultados não foram favoráveis.

Os resultados do tratamento de transtornos depressivos com agentes farmacológicos padrão são muitas vezes ineficientes [16]. O uso de nutracêuticos (suplementos padronizados à base de nutrientes de grau farmacêutico) tem sido estudado para o tratamento de depressão [17,18]. Isso se deve em parte aos seus efeitos colaterais tipicamente benignos e potencial para aumentar resposta a medicamentos antidepressivos [17,18].

A suplementação com ômega-3 é uma prática clínica comum, uma vez que nem sempre é atingido as doses adequadas diárias via alimentação. Os ácidos graxos mais conhecidos e utilizados na suplementação, são o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA) presentes no ômega-3 [19]. A suplementação com ômega-3 pode ser realizada com: DHA puro; EPA puro; e com ambos, sendo um com EPA em maior concentração e o outro com DHA em maior concentração²⁰. O DHA é essencial para as membranas celulares de neurônios [20,21] estando relacionado com melhoria em atividades cerebrais. O EPA apresenta ação anti-inflamatória e seus principais benefícios estão relacionados à saúde cardiovascular e problemas circulatórios [20].

O efeito do uso do ômega-3 para remissão do quadro depressivo tem relação, ao seu mecanismo de nível celular. Inicialmente, o DHA e EPA diminuem a expressão de citocinas pró-inflamatórias associadas à depressão (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-2 e IL-6). Após, é observado a

diminuição da inflamação via seu precursor, o ácido araquidônico [20].

Os estudos avaliados nesta revisão (ver tabelas 1 e 2) mostraram que a suplementação com ômega-3 teve resultados favoráveis na melhora dos sintomas depressivos [11,13,15] e desfavoráveis para a prevenção da depressão [12,14].

Os ácidos graxos, EPA e DHA, exercem diferentes funções no quadro depressivo devido, respectivamente, à sua ação anti-inflamatória; manutenção da integridade e fluidez da membrana celular²⁰. Smith et al. (2018) suplementou 28 pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior com dosagens diárias de exclusivas de ácido docosahexaenoico - DHA (260mg ou 520mg). Os resultados mostraram que mais de 50% dos pacientes tiveram redução dos sintomas depressivos.

O aumento da concentração de DHA nas membranas das células estimula a produção de serotonina e dopamina. A dopamina e serotonina são neurotransmissores que estão relacionados com diversas funções do nosso organismo, incluindo a sensação de prazer, humor, sono, atenção e aprendizado. Em pessoas com transtornos depressivos, esses neurotransmissores podem ser encontrados em menores concentrações²².

Nishi et al. (2017)¹³ e Yang et al. (2019)¹⁵ suplementaram os participantes diagnosticados com transtornos depressivos com maior proporção de EPA (em doses acima de 1g por dia) e menor proporção de DHA (em doses abaixo de 1g por dia). Ambos estudos obtiveram resultados favoráveis para redução dos sintomas depressivos. Esses resultados estavam de acordo com os de estudos anteriores avaliados em uma metanálise realizada por Liao et al. (2019)²⁰.

Yang et al. (2019)¹⁵ também fez uma avaliação isolada com EPA e outra somente com DHA. Neste caso, a suplementação com EPA reduziu sintomas depressivos e o DHA não teve diferença significativa associada à redução dos sintomas. O EPA atua no organismo principalmente em virtude de sua associação com o ácido araquidônico. Em estudos de metanálises foram sugeridos que EPA isolado reduz sintomas depressivos^{23,24}.

O EPA exerce funções anti-inflamatórias, podendo atuar na inibição da cascata de inflamação neuronal, muito recorrente na fisiopatologia da depressão²⁵. O EPA também tem sido associado a ao aumento de um marcador de homeostase neuronal, o N-acetil-aspartato no cérebro, evidenciando sua função como agente neuroprotetor^{20,26}. Segundo Puri et al. (2001)²⁷ a suplementação com EPA auxilia no turnover fosfolipídico, processo que ajuda a reverter a atrofia cerebral. Deste modo, a suplementação com EPA em concentrações maiores, pode melhorar o comportamento depressivo, inibindo a hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O EPA também se relaciona o com a habilidade do cérebro em aumentar a liberação de neurotransmissores como dopamina e serotonina.

Watanabe et al. (2018)¹⁴ realizou um estudo com profissionais da saúde e Vaz et al. (2017)¹² realizou um estudo com grávidas, os quais tiveram por objetivo prevenir a depressão com a suplementação com ômega-3 com maior concentração de EPA (em doses acima de 1g por dia) e

menor de DHA (em doses abaixo de 1g por dia). Os resultados de ambos os estudos, mostraram que a suplementação com ômega-3 não foi estatisticamente significativa em relação ao aparecimento de transtornos depressivos.

Vaz et al. (2017)¹² estudou uma população de gestantes brasileiras com risco de depressão pós-parto. Essa população foi suplementada com uma dose diária de 1,8 g de n-3 PUFA (1,08 g de EPA e 0,72 g de DHA) por 16 semanas a partir de 22-24 semanas de gestação. Os achados mostraram que não houve efeito significativo nos escores médios de depressão e ocorrência de sintomas depressivos durante a gravidez e pós-parto. Uma possível explicação pode ser o início tardio da suplementação, em comparação com o declínio gradual do status materno de DHA durante a gravidez. Desta forma, outros estudos devem ser realizados.

4 CONCLUSÃO

A depressão é uma doença comum observada. Quadros depressivos, podem levar a outras doenças crônicas como obesidade. Os resultados obtidos por meio desta revisão sistemática mostram que diversas estratégias nutracêuticas, como a suplementação adequada de ômega-3 - com EPA em maiores concentrações - podem ser utilizadas como auxílio de tratamentos de quadros depressivos, e assim, melhorar a inflamação e a expressão de neurotransmissores associados à emoções.

REFERÊNCIAS

- [1] Santos GDBVD, Alves MCGP, Goldbaum M, Cesar CLG, Gianini, RJ. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2019;35(11):e00236318.
- [2] Deane KHO et al. (2019). Omega-3 and polyunsaturated fat for prevention of depression and anxiety symptoms: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*, 1–8. 2019.
- [3] Lafer B, Vallada Filho HP. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 1999; 21(1):12-17.
- [4] Quirk SE, Williams LF, O'neil A. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC psychiatry*, Geelong, 2013;13(1):175.
- [5] Tayama J, Ogawa S, Nakaya N. 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*, Nagasaki, 2019;245:364-370.

[6] Bruice PY. *Fundamentos de química orgânica*. 2 ed. São Paulo: Pearson, 2014.

[7] Healy-Stoffel MH, Levant B. N-3 (Omega-3) fatty acids: effects on brain dopamine systems and potential role in the etiology and treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 2018;17(3):216-232.

[8] Zoonen KV, Buntrock C, Ebert D. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions. *International journal of epidemiology*, Amsterdam, 2014; 43(2):318-329.

[9] Page MJ et al. Explicação e elaboração do PRISMA 2020: orientação atualizada e exemplos para relatar revisões sistemáticas. *The BMJ*, 2021(136):1-36.

[10] Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. *Recommendations for the Cross-Cultural Adaptation of the DASH & QuickDASH Outcome Measures*. Institute for Work & Health, 2004.

[11] Smith DJ, Sarris J, Dowling N, O'Connor M, Ng CH. Adjunctive low-dose docosahexaenoic acid (DHA) for major depression: an open-label pilot trial. *Nutritional neuroscience*, 2018;21(3):224-228.

[12] Vaz JS, Farias DR, Adegboye ARA, Nardi AE, Kac G. Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017;17(1):1-13.

[13] Nishi D, Su KP, Usuda K, Chang JPC. Differences between Japan and Taiwan in the treatment of pregnant women with depressive symptoms by omega-3 fatty acids: An open-label pilot study. *Nutritional Neuroscience*, 2019;22(1):63-71.

[14] Watanabe N, Matsuoka Y, Kumacho M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations-Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. *Journal of psychiatric research*, 2018;102:72-80.

[15] Yang B et al. Clinical efficacy and biological regulations of ω-3 PUFA-derived endocannabinoids in major depressive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2019;88(4):215-224.

[16] Rush AJ. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*, 2007;68(1):8-10.

- [17] Sarris J et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*, 2015; 2(3):271-274.
- [18] Sarris J et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *American Journal of Psychiatry*, 2016;173(6):575-587.
- [19] Robinson DG et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: results from a 16 week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophrenia research*, 2019;204:295-303.
- [20] Liao Y et al. Efficacy of ômega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 2019;9(1):1-9.
- [21] Mello AH. O potencial nutracêutico do ômega-3 na obesidade induzida por dieta hiperlipídica: do tecido adiposo ao cérebro. Tese de Doutorado (Ciências da Saúde) – Universidade do Sul de Santa Catarina. 2017.
- [22] Yogi CM, Lomeu FLRO, Silva RR. Alimentação, Depressão e Ansiedade: entenda a relação. Universidade Federal de Alfenas, 2018. Disponível em <https://www.unifal-mg.edu.br/prace/sites/default/files/prace/E-BOOK-Alimentacao-Depressao-Ansiedade.pdf>. Acesso em 16 mai. 2022.
- [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):140–7.
- [24] Lin PY, Chang CH, Chong MF, Chen H, Su KP. Polyunsaturated fatty acids in perinatal depression: A systematic review and metaanalysis. *Biol Psychiatry*, 2017;82(8),560–569.
- [25] Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Mol. Psychiatry*, 2013;18:154–165.
- [26] Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J. Psychopharmacol*, 2007;21(4):435-439.
- [27] Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int. J. Clin. Pract*, 2001;55:560–563.