

# Efeitos dos ácidos graxos Ômega-3 no tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão

## Effects of omega-3 fatty acid in the treatment of major depressive disorder: a review

<sup>1</sup> *Raphaella Nagib Carvalho Santos*

<sup>1</sup> *Médica, pós-graduanda em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), São Paulo, SP, Brasil.*

Não há conflitos de interesse.

### RESUMO

O aumento da prevalência de depressão nos países ocidentais tem sido acompanhado pelo aumento paralelo de doenças cardiovasculares e mudanças nos hábitos alimentares, com um desequilíbrio do consumo dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. Recentemente, foram propostas novas indicações terapêuticas para o ômega-3, tais como o tratamento de certas formas de doença mental, incluindo transtornos depressivos. O objetivo deste estudo foi avaliar o conhecimento atual sobre os mecanismos biológicos de ação do ômega-3 na prevenção ou tratamento do transtorno depressivo maior. O método adotado para a elaboração da presente revisão foi baseado em um levantamento bibliográfico de artigos publicados na base de dados de pesquisas científicas através de sites internacionais como o Pubmed. Os resultados presentes nessa revisão constataram que há uma associação inversa entre a ingestão de ômega-3 e prevalência de depressão. Estudos apontam que o ômega-3 atua como anti-inflamatório e melhora a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica. Há, também, necessidade de estudos mais significativos e de longo prazo, assim como de esclarecer a dose terapêutica e a eficácia do ômega-3 como monoterapia ou adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior.

**Palavras-chave:** ômega-3, dieta, depressão.

### ABSTRACT

The increased prevalence of depression in western countries has been accompanied by parallel increase of cardiovascular diseases and changes in eating habits, with an imbalance of consumption of omega-6 and omega-3 fatty acids. Recently, new therapeutic indications have been proposed for omega-3, such as the treatment of certain forms of mental illness, including depressive disorders. The objective of this study was to evaluate the current knowledge about the biological mechanisms of action of omega-3 in the prevention or treatment of major depressive disorder. The method adopted for the preparation of this review was based on a literature review of articles published in the international scientific research database sites such as Pubmed. The results presented in this review showed that there is an inverse association between the intake of omega-3 and prevalence of depression. Studies show that omega-3 acts as anti-inflammatory and improves the serotonergic and dopaminergic neurotransmission. However, there is significant need for further long-term studies to clarify the therapeutic dose and efficacy of omega-3 as monotherapy or adjunct for the treatment of major depressive disorder.

**Keywords:** omega-3, diet, depression.

## INTRODUÇÃO

Saúde mental, física e social representa componentes fundamentais para o bem-estar geral de um indivíduo. Esses fatores estão intimamente entrelaçados e profundamente interdependentes. Por exemplo, o aumento da prevalência de depressão ao longo das últimas décadas nos países ocidentais tem sido acompanhado pelo paralelo aumento da prevalência de doenças cardiovasculares e mudanças fundamentais nos hábitos alimentares.<sup>1,2</sup> Um fator que poderia explicar a relação entre essas doenças é a mudança significativa, no último século, na ingestão dietética com aumento da gordura saturada e um desequilíbrio na proporção do consumo de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3.<sup>3</sup>

No contexto do estilo de vida do homem moderno e dieta, uma variação absoluta de ômega-6/ômega-3 no abastecimento alimentar das sociedades ocidentais tem ocorrido ao longo dos últimos 150 anos.<sup>4</sup> Uma razão de ômega-6/ômega-3, de 15:1 a 16,7:1, em vez de 1:1, tem sido relatada.<sup>5</sup> Não por acaso, os ácidos graxos ômega-3 têm sido considerados de interesse particular para o tratamento de certas formas de doenças crônicas.<sup>6</sup> Vários estudos epidemiológicos e experimentais salientaram o seu possível papel na prevenção ou tratamento de distúrbios depressivos. Evidências de estudos em animais e humanos relatam que a deficiência de ômega-3 leva a função neuronal prejudicada (especialmente os neurotransmissores serotoninérgicos e dopaminérgicos) e estado inflamatório alterado.<sup>7</sup> O objetivo deste estudo foi avaliar o conhecimento atual sobre os mecanismos biológicos de ação dos ácidos graxos ômega-3 na prevenção ou tratamento do transtorno depressivo maior, baseados em revisão de literatura, com artigos publicados no Pubmed.

## DEPRESSÃO: UMA VISÃO GERAL

A depressão, distúrbio afetivo que ocasiona queda do humor, atualmente atinge 11,2 milhões de pessoas com 18 anos ou mais no Brasil. O diagnóstico da doença corresponde a 7,6% da população - sendo que a prevalência é de 10,9% entre as mulheres e 3,9% nos homens. A doença é mais comum entre os idosos - 11,1% entre os acima de 60 anos, enquanto 3,9% dos jovens de 18 a 29 anos relataram ter depressão. Do total dos que afirmaram receber o diagnóstico, 52% disseram usar medicamentos, 16,4% fazem psicoterapia e 46,4% receberam assistência médica nos últimos 12 meses.<sup>8</sup>

No entanto, a depressão segue sendo sub-diagnosticada e subtratada. Entre 30 e 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico em cuidados primários.<sup>9,10</sup> Muitas vezes, os pacientes deprimidos também não recebem tratamentos suficientemente adequados e específicos.<sup>11</sup> A morbimortalidade associada à depressão pode ser, em boa parte, prevenida (em torno de 70%) com o tratamento correto.<sup>12</sup>

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), publicado em 2013 pela Associação Psiquiátrica Americana (APA), as características comuns dos transtornos depressivos incluem a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida.<sup>13</sup>

O transtorno depressivo maior representa a condição clássica desse grupo de transtornos. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior) envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas. Atenção especial é dada à diferenciação da tristeza e do luto normais em relação a um episódio depressivo maior. O luto pode induzir grande sofrimento, mas não costuma provocar um episódio depressivo maior.<sup>13</sup>

Uma forma mais crônica de depressão, o transtorno depressivo persistente (distímia), pode ser diagnosticada quando a perturbação do humor continua por pelo menos dois anos em adultos e um ano em crianças. Esse diagnóstico, novo no DSM-V, inclui as categorias diagnósticas do DSM-IV de transtorno depressivo maior crônico e distímia.<sup>13</sup>

Para que a depressão maior seja diagnosticada é necessário que pelo menos cinco sintomas, a seguir relacionados, estejam presentes diariamente por, no mínimo, duas semanas consecutivas, ou, ao menos, os itens (a) ou (b): a) humor deprimido na maioria do dia; b) desinteresse e desprazer pela maioria das atividades cotidianas; (c) significativos ganho ou perda de peso ou aumento ou perda de apetite; (d) insônia ou excesso de sono; (e) agitação ou lentidão psicomotora; (f) fadiga ou perda de energia; (g) sentimentos de desvalia ou excessiva e inapropriada culpa; (h) dificuldade de concentração mental; (i) pensamentos recorrentes sobre mor-

te, ideação suicida recorrente, tentativa de suicídio perpetrada ou planejada. Avalia-se ainda se é leve, moderada ou grave; se há ou não aspectos psicóticos (características catatônicas, melancólicas ou atípicas); se há risco de suicídio; se há ansiedade concomitante e se teve início no pós-parto.<sup>14</sup>

A causa específica do transtorno depressivo maior (TDM) ainda não é conhecida, entretanto, há achados sugerindo que a doença possui fisiopatologia multifatorial.<sup>15</sup> Estados depressivos graves frequentemente ocorrem sem que haja a presença de um fator psicobiológico desencadeante evidente. Há evidências de que fatores somáticos, genéticos e ambientais estejam envolvidos com a doença, destacando-se especialmente distúrbios na função hipotalâmica e de neurotransmissão. Uma hipótese é que ocorra disfunção na transmissão monoaminérgica, reduzindo a neurotransmissão de serotonina (5-HT), norepinefrina (NA) e dopamina (DA).<sup>16,17</sup> Esta é uma dinâmica complexa que envolve alteração dos mecanismos intracelulares relacionados à produção e à condução dessas monoaminas, como a sinalização de segundos mensageiros e a síntese de precursores e metabólitos, assim como a localização neuroanatômica dos neurônios, receptores e transportadores sinápticos relacionados à transmissão. Como exemplo, a depleção de triptofano, um precursor aminoácido da 5-HT, e conseqüentemente da monoamina, altera a transmissão neuroendócrina de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)/cortisol modulada pela 5-HT, evidenciando dessa forma, o desequilíbrio ocorrido nos sistemas serotoninérgico e endócrino.<sup>15,16,18,19</sup> Pacientes deprimidos apresentam hipercortisolemia e alteração do ciclo circadiano (com alteração do ciclo sono-vigília e de temperatura corporal, pressão sanguínea, liberação de hormônio tireotrófico ou estimulante da tireoide - TSH - e melatonina). A secreção excessiva e prolongada de glicocorticoide pode levar à supressão da neurogênese, alterando número, densidade e tamanho de neurônios e células da glia. Pode ocorrer inclusive atrofia cerebral, especialmente no hipocampo,<sup>17</sup> devido ao estresse provocado. Dessa forma, o processo somático relacionado à depressão (com alteração de sono, apetite e libido) também se relaciona à disfunção serotoninérgica e à alteração no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Destaca-se, entretanto, que essa disfunção não é síndrome específica, uma vez que a 5-HT também está envolvida em vários transtornos psiquiátricos. Há evidências de que a doença também

provoque alterações em outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA, principal transmissor inibitório do sistema nervoso central - SNC) e o glutamato (principal transmissor excitatório do SNC). Por exemplo, há aumento dos níveis de glutamato e declínio dos níveis de GABA no córtex occipital.<sup>17</sup> Porém, essa alteração varia, de acordo com a região cerebral, para todos os neurotransmissores. Atualmente, crê-se também que processos inflamatórios e neurodegenerativos desempenham um papel importante na depressão, e que a doença provoque aumento do processo neurodegenerativo em consequência do processo inflamatório gerado. A hipótese considera que fatores extrínsecos, tais como estressores psicossociais, e intrínsecos, como doenças inflamatórias orgânicas ou outras condições, como o período pós-parto, podem provocar depressão por meio de processos inflamatórios.<sup>19</sup> A depleção de triptofano, com conseqüente redução de 5-HT e hipersecreção de cortisol causam aumento de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), o interferon gama ( $\gamma$ ), o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e o óxido nítrico, gerando estresse oxidativo. Por conseguinte, há neuroinflamação, apoptose e necrose celular, levando ao aumento da neurodegeneração e redução da neurogênese, mecanismos principais relacionados à fisiopatologia. Lesões vasculares também podem contribuir para a doença, pois podem alterar as redes neurais envolvidas na regulação emocional.<sup>15</sup> Há hipótese de que a depressão esteja associada à diminuição da atividade metabólica em estruturas neocorticais e ao aumento da atividade metabólica em estruturas límbicas, como hipocampo e tonsila responsáveis pelo "colorido" emocional.

O genótipo pode estar relacionado à vulnerabilidade da depressão, entretanto não é determinante. A depressão requer fatores não genéticos para desenvolver-se. O estresse precoce, tal como trauma na infância, pode predispor indivíduos à depressão maior ao longo da vida, alterando o limiar ao estresse e a resposta a estímulos negativos.<sup>17</sup> Observa-se, portanto, que há um circuito integrado envolvido no transtorno depressivo maior (TDM), que influencia e é influenciado pelos sistemas endócrino e autonômico e comportamento emocional. Esses sintomas causam distúrbios clínicos e perturbam importantes áreas do funcionamento. Porém, esses sintomas não correspondem a efeitos psicológicos diretos de uma substância ou de condição médica e não são suficientemente explicados por perda ou luto.

O tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) compreende manejos de diferentes ordens, os quais têm por objetivos: melhorar a qualidade de vida, diminuir a necessidade de hospitalização, minimizar o risco de suicídio e reduzir as reincidências das crises depressivas, ou seja, eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e social e impedir a recorrência da doença.<sup>20</sup> Se for usada farmacoterapia, os medicamentos devem ter o mínimo de efeitos adversos, para que ocorra boa adesão ao tratamento, fatores intrinsecamente relacionados aos distintos fármacos.

As estratégias terapêuticas atuais para a depressão incluem drogas como: antidepressivos tricíclicos (ADT) – (ex.: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina), inibidores da monoamino oxidase (IMAO) – (ex.: selegilina e tranilcipromina), inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) – (ex.: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram), inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) – (ex.: venlafaxina e duloxetina) e outros antidepressivos (ex.: mirtazapina, bupropiona e trazodona). Outras opções para o tratamento da depressão incluem a psicoterapia e a eletroconvulsoterapia.<sup>21</sup>

No entanto, em 30% dos casos, há pouca ou nenhuma resposta à medicação, e quase metade dos pacientes tratados com drogas antidepressivas atuais não mostram melhorias clínicas significativas.<sup>22</sup>

## ÁCIDOS GRAXOS: CONCEITOS E FONTES ALIMENTARES

Os ácidos graxos são componentes essenciais das membranas celulares. Os ácidos graxos poli-insaturados possuem uma ou mais duplas ligações entre átomos de carbono; quando a dupla ligação está na posição 6, a partir do radical metila, o ácido graxo poli-insaturado é chamado de “ácido graxo ômega-6”, enquanto aqueles com uma ligação dupla na posição 3 são os “ácidos graxos ômega-3”.<sup>23</sup> Ambos são considerados ácidos graxos essenciais, pois não são sintetizados endogenamente e devem ser obtidos da dieta. Os ácidos graxos ômega-6 de cadeia longa incluem os ácidos linoleico, gama-linolênico e araquidônico. Os ácidos graxos ômega-3 incluem a cadeia longa de ácido alfa-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA).<sup>24</sup>

A típica dieta ocidental é rica em ácidos graxos ômega-6 devido a abundância de ácido linoleico presente no milho, girassol e óleos de cártamo.<sup>25</sup> Por outro lado, os ácidos graxos ômega-3 representam apenas uma pequena porcentagem da ingestão diária de gordura e são obtidos a partir de duas principais fontes dietéticas: plantas e peixes.<sup>26,27</sup> Óleos vegetais, nozes, semente de linhaça e canola contêm o ácido graxo ômega-3 ALA. No entanto, a conversão de ALA para EPA e DHA no corpo é ineficiente.<sup>27</sup> A fonte de alimento mais concentrado de EPA e DHA são peixes gordos, como o atum, salmão, cavala, sardinha e arenque.<sup>27,28</sup>

## ÔMEGA-3 E SEUS BENEFÍCIOS NA DEPRESSÃO

O ômega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA), tem demonstrado eficácia na prevenção da doença cardiovascular (DCV) devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores.<sup>29</sup> Recentemente, foram propostas novas indicações terapêuticas para o ômega-3, tais como o tratamento de certas formas de doença mental, incluindo transtornos depressivos.<sup>30</sup> De fato, algumas doenças psiquiátricas como a depressão pode partilhar certos mecanismos fisiopatológicos com a doença cardiovascular, ou seja, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, e elevações nos níveis de homocisteína no plasma.<sup>31,32</sup> Os efeitos positivos do ômega-3 sobre a depressão podem depender de seu conteúdo abundante fisiológico no sistema nervoso humano e seu envolvimento na neurogênese e neuroplasticidade.<sup>33</sup> Além disso, a sua capacidade anti-inflamatória pode contrariar os processos inflamatórios que ocorrem na depressão.<sup>19,34</sup> Vários estudos ecológicos, transversais e prospectivos suportam tais hipóteses, relatando uma associação inversa entre a ingestão de ômega-3 e prevalência de depressão.<sup>30</sup>

Após o consumo, os ácidos graxos poli-insaturados, tais como os ácidos ômega-3 e ômega-6, são incorporados em membranas celulares, onde modulam a função de proteínas de membrana, a sinalização celular e a expressão do gene. Os ácidos graxos ômega-3 competem com ácidos graxos ômega-6 para incorporação em membranas celulares.<sup>27</sup> Quando os ácidos graxos ômega-6 predominam nas membranas celulares, mediadores pró-inflamatórios, tais como tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos são produzidos através da ciclooxigenase e 5-lipoxygenase. Por outro lado, a presença de ácidos

graxos ômega-3 faz com que a secreção de prostaglandinas inflamatórias e antileucotrienos seja menos potente, resultando em mudança para um meio com menos mediadores inflamatórios.<sup>25</sup>

O equilíbrio dietético da proporção de ômega-6 para ômega-3 tem implicações importantes no metabolismo pois a ingestão excessiva de ômega-6, que é abundante em dietas modernas ricas em óleos vegetais, pode inibir a síntese do ácido graxo ômega-3  $\alpha$ -linolênico em EPA e DHA, e, assim, reduzir a disponibilidade de EPA e DHA. Isso pode favorecer o aumento da inflamação e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, condições imunológicas, e câncer.<sup>35,36</sup> Da mesma forma, no cérebro, uma ingestão excessiva de ômega-6 ou uma ingestão insuficiente de ômega-3 podem potencialmente aumentar o risco de depressão, alterando a neurotransmissão serotoninérgica e catecolaminérgica.<sup>37,38</sup>

### **MECANISMO DE AÇÃO DO ÔMEGA-3 NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Um efeito da ingestão de ômega-3 sugerido para influenciar positivamente o estado depressivo é a potencial interação com o neurotransmissor serotoninérgico e dopaminérgico, incluindo o metabolismo, a liberação, absorção, e a função do receptor. A natureza do EPA e DHA proporciona qualidade da membrana (fluidez) de vários tipos de células.<sup>39</sup> O ômega-3 também regula a transdução de sinal, aumentando a transdução de proteína G-mediada,<sup>40,41</sup> as enzimas ligadas à membrana (Na/ K-dependente ATPase)<sup>42</sup> e a proteína cinase C.<sup>43</sup> Mudanças na serotonina (5-HT) e receptor de dopamina (DR-2), em seu número e função, causadas por ômega-3, fornecem a justificativa teórica de ligação de ácidos graxos com as teorias de receptores de neurotransmissores e depressão. Tem sido relatado que as concentrações de plasma mais elevadas de DHA preveem um aumento na neurotransmissão serotoninérgica em adultos saudáveis<sup>44</sup> e em um modelo experimental animal de depressão.<sup>45</sup> Por outro lado, a deficiência de ômega-3 resulta em um aumento de receptores da serotonina (5HT2) no córtex frontal, provavelmente devido a uma adaptação à diminuição da função serotoninérgica.<sup>46,47</sup>

No que diz respeito à neurotransmissão de dopamina, a suplementação da dieta de ratos com ômega-3 conduziu a um aumento de 40% nos níveis de dopamina no córtex frontal, bem como um aumento na ligação ao receptor de dopamina (D2).<sup>48</sup>

Evidência recente aponta para um importante papel no aumento da ativação do receptor de glutamato.<sup>49</sup> De fato, uma atividade aumentada do sistema glutamatérgico e N-metil-D-aspartato (NMDA), agonismo do receptor, tem sido associada com humor deprimido, enquanto que uma redução da atividade glutamatérgica pode exercer ação antidepressiva. Esses efeitos do sistema glutamatérgico sobre o humor podem depender da sua influência direta ou indireta sobre a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, uma vez que os antagonistas dos receptores NMDA aumentam os níveis de serotonina no cérebro.<sup>50,51</sup> Modelos experimentais confirmaram que teor dietético de ômega-3 é relevante para o desenvolvimento do sistema glutamatérgico e para o desempenho comportamental na idade adulta.<sup>52</sup> A correlação entre as alterações neuroquímicas e comportamentais causadas pelo ômega-3 e transmissão glutamatérgica precisam ser mais investigados.

Os glicocorticoides desempenham um papel fundamental em atenuar os processos de inflamação, após a exposição a uma variedade de condições relacionadas com o estresse.<sup>53</sup> A depressão tem sido associada com um nível elevado de cortisol no sangue devido à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), em grande parte devido a uma hipersecreção do fator liberador de corticotrofina (CRF).<sup>49</sup> EPA pode regular a disfunção do eixo HPA associada com a depressão, reduzindo CRF e secreção de cortisol.<sup>54</sup> Alguns estudos com animais relatam que a resposta ao estresse crônico pode ser modulada pelo ômega-3, uma vez que sua deficiência dietética tem se mostrado prejudicial enquanto que o enriquecimento tem protegido contra o estresse.<sup>34</sup> Esses efeitos foram associados com a redução dos níveis de corticosterona promovida pela suplementação de ômega-3 nos animais induzidos pelo estresse.<sup>55,56</sup>

De acordo com evidências recentes, estresse crônico pode provocar uma resposta neuroinflamatória através da ativação da micróglia no sistema nervoso central, com a consequente liberação de mediadores inflamatórios, tais como a interleucina-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ).<sup>57</sup> O estresse crônico altera a ativação do sistema imunológico na periferia, o que pode explicar o estado de inflamação crônica observada em pacientes deprimidos.<sup>58</sup> Diferentes estudos demonstraram uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas de depressão e o aumento do estado inflamatório.<sup>58</sup>

Citocinas pró-inflamatórias interferem em muitos dos mecanismos fisiopatológicos que caracterizam a patogênese da depressão, alteração do metabolismo da serotonina, e reduzindo a plasticidade sináptica e a neurogênese.<sup>58</sup> Por outro lado, a redução dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, tais como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10), e TGF- $\beta$  1, foi encontrada no plasma de pacientes deprimidos.<sup>19,58</sup>

O efeito anti-inflamatório, chave de ômega-3, tem sido reconhecido devido a sua ação sobre os eicosanoides. Os eicosanoides são biologicamente ativos e produzidos por mediadores lipídicos de ácidos graxos que desempenham um papel na inflamação e na regulação da função imune.<sup>59</sup> Para produzir estes eicosanoides, ácido araquidônico (AA) é liberado a partir de fosfolipídios de membrana por meio da ação da enzima fosfolipase A2 e, em seguida, atua como um substrato para a ciclo-oxigenase (COX), enzimas lipoxigenase, ou do citocromo P450. O ômega-3 EPA e DHA incorporado na membrana da célula diminui o seu teor de AA e reduz a quantidade de substrato disponível para a produção de eicosanoides inflamatórios e imunorreguladoras.<sup>60</sup> Vários estudos apontam para a importância do ômega-3 como mediador da resposta inflamatória em estado depressivo. Foi demonstrado que a gravidade da depressão varia com o grau de ômega-3 em membranas de eritrócitos, os quais estão diminuídos em estado mais grave, como um indicador do dano oxidativo.<sup>61,62</sup>

A depressão tem sido associada com a produção excessiva (durante uma resposta de fase aguda) de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 beta, IL-12 e interferon-gama. Uma recente meta-análise de estudos experimentais relatou significativamente maior concentração de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral-alfa e IL-6 em indivíduos deprimidos em comparação com indivíduos de controle.<sup>63</sup> As ações do ômega-3 nas células incluem a alteração da expressão de proteínas da superfície das células e a modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias. Estudos recentes têm mostrado o possível papel do ômega-3 em induzir um efeito antidepressivo centro modulando reações oxidativas e a produção de citocinas inflamatórias na microglia e células neuronais.

### RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS E SUPLEMENTARES DO ÔMEGA-3

A Associação Psiquiátrica Americana (APA) recomenda o consumo de pelo menos 1g/dia de ôme-

ga-3 para adultos com depressão maior e outras doenças psiquiátricas ou consumir frutos do mar 2 a 3 vezes por semana, mesmo porque esses pacientes estão em alto risco de doenças cardiovasculares e outras patologias.<sup>64</sup> As diretrizes internacionais recomendam o consumo da dose de um mínimo 200 mg de DHA por dia para as mulheres grávidas e lactantes<sup>65</sup> para apoiar o desenvolvimento do sistema nervoso, mas não temos conhecimento de recomendações semelhantes para crianças e adolescentes. Mais estudos são necessários para esclarecer se EPA é mais eficaz do que a EPA mais DHA.

### CONCLUSÃO

Apesar da etiologia da depressão ser complexa e multifatorial, vários estudos epidemiológicos relataram uma significativa correlação inversa entre a ingestão de ômega-3 e depressão. No entanto, a questão de como corrigir o fornecimento inadequado de ômega-3 na dieta dos países ocidentalizados é uma prioridade, a fim de definir as políticas de alimentação e saúde e também as recomendações dietéticas para os indivíduos e grupos populacionais.

A estratégia de suplementação com ácidos graxos ômega-3 para o tratamento de transtornos depressivos precisa definir resultados mais significativos e de longo prazo, assim como esclarecer a dose terapêutica, incluindo combinações com outros antidepressivos e seus riscos. Ainda não foi possível determinar se os ácidos graxos ômega-3 são eficazes como monoterapia ou apenas terapias como adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior.

### REFERÊNCIAS

1. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Custo de depressão na Europa. *Jornal de Política de Saúde Mental e Economia*. 2006; 9 (2):. 87-98 [PubMed]
2. Tiihonen J, J Lonnqvist, Wahlbeck K, et al. Sem saúde mental sem saúde física. *The Lancet*. 2011; 377(9766): p. 611. [PubMed]
3. Stapelberg NJ, Neumann DL, Shum DHK, McConnell H, Hamilton-Craig I. Um mapa topográfico da rede causal de mecanismos subjacentes à relação entre transtorno depressivo maior e doença cardíaca coronária. *Austrália e Nova Zelândia Journal of Psychiatry*. 2011; 45 (5):. 351-369 [PubMed]
4. Simopoulos AP. Resumo da conferência internacional sobre a variação genética e nutrição. *World Review de Nutrição e Dietética*. 1990; 63:. 1-13 [PubMed]

5. Simopoulos AP, Ordovas J. *Nutrigenética e Nutrigenômica*. Vol. 93. Washington, DC, EUA: Karger;2004.
6. Simopoulos AP. Aspectos evolutivos da dieta, a proporção de ômega-6/ômega-3 e variação genética: Implicações nutricionais para doenças crônicas. *Biomedicina e Farmacoterapia*. 2006; 60 (9): 502-507. [PubMed]
7. Sinclair AJ, Begg D, M Mathai, Weisinger RS. Ácidos graxos ômega 3 e o cérebro: Revisão de estudos em depressão. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 16 (suplemento 1): 391-397 [PubMed]
8. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Pesquisa Nacional de Saúde: 57,4 milhões de brasileiros têm pelo menos uma doença crônica [cited 2014 Dez 10]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/15974-57-4-milhoes-de-brasileiros-tem-pelo-menos-uma-doenca-cronica>
9. Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GR Jr. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(1):12-20.
10. Ronalds C, Creed F, Stone K, Webb S, Tomenson B. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatr*. 1997;171:427-33.
11. McQuaid JR, Stein MB, Laffaye C, McCahill ME. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J Affect Disord*. 1999;55(1):1-10.
12. Docherty JP. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 1:5-10.
13. American Psychiatric Association. (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed. 2013)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
14. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. (Página na Internet). Disponível em: <http://www.psych.org/>. Acesso em março de 2012.
15. Halverson JL, Bienenfeld D. Depression. *Medscape*, 2011. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#showall>.
16. Shapira B, Newman M, Lerer B. Serotonergic mechanisms in depression: clinical insights and biological correlates. *Isr J Med Sci*. 1994 Feb;30(2):162-7.
17. Krishnan R. Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology of depression. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
18. Duval F, Lebowitz BD, Macher JP. Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):191-206.
19. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*. 2009 Mar;24(1):27-53. [PubMed]
20. Wannmacher L. Depressão maior: da descoberta à solução? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Vol.1 No 5. Ano 2004.
21. BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. ISSN 1983-7003; Ano VI nº 18; Março 2012.
22. Massart R, R Mongeau, Lanfumey L. Além da hipótese monoaminérgica: Neuroplasticidade e alterações epigenéticas em um modelo de camundongo transgênico da depressão. *Philosophical Transactions, da Royal Society de Londres. Série B: Ciências Biológicas*. 2012; 367 (1601):. 2485-2494[PMC artigo livre] [PubMed]
23. Chalon S. Ácidos graxos ômega-3 e neurotransmissão monoamina. *Prostaglandins Leukot Essent Ácidos Graxos*. 2006; 75 (4-5):. 259-69 [PubMed]
24. Nettleton JA. Ácidos graxos ômega-3 e Saúde. New York: Springer (anteriormente Chapman & Hall);1995.
25. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Ácidos graxos poliinsaturados dietéticos e produção de mediadores inflamatórios. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 343S-348S [PubMed]
26. Koski RR. Ésteres de ácido ômega-3-etil para hipertrigliceridemia grave. *P & T*. 2008; 33: 271-281. 303.
27. Surette ME. A ciência por trás dos ácidos graxos ômega-3 na dieta. *Pode Med Assoc J*. 2008; 178: 177-180[PMC artigo livre] [PubMed]
28. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Os ácidos graxos ômega-3 e doença cardiovascular: Novas recomendações da American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:151-152. [PubMed]
29. Kotwal S, Jun M, D Sullivan, Perkovic V, Neal B (2012). Ácidos graxos ômega-3 e desfechos cardiovasculares: revisão sistemática e meta-análise. *Circ Cardiovasc Qua Outcomes* 5: 808-818 [PubMed]
30. Grosso L, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera H, C Bucolo, et al. (2014). Ácidos graxos ômega-3 e Depressão: A evidência científica e mecanismos biológicos. *Oxid Med Longev celular* 2014: 313570. [PMC artigo livre] [PubMed]

31. Machado-Vieira R, Mallinger AG (2012). A função anormal da monoamina oxidase-A no transtorno depressivo maior, comorbidade e doença cardiovascular: implicações fisiopatológicas e terapêuticas (comentário). *Mol Med Rep* 6: 915-922 [PubMed]
32. Severus WE, Littman AB, Stoll AL (2001). Ácidos graxos ômega-3, homocisteína, e o risco aumentado de mortalidade cardiovascular em transtorno depressivo maior. *Harv Rev Psiquiatria* 9: 280-293 [PubMed]
33. Bourre JM (2004). Papéis de ácidos graxos insaturados (especialmente ômega-3) no cérebro em várias idades e durante o envelhecimento. *Envelhecimento J Nutr Saúde* 8: 163-174 [PubMed]
34. Hennebelle M, Balasse L, Latour A, et al. Influence of omega-3 fatty acid status on the way rats adapt to chronic restraint stress. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e42142 [PMC free article] [PubMed]
35. Simopoulos AP. A importância da proporção de ômega-6 / ômega-3 ácidos graxos essenciais. *Biomedicina e Farmacoterapia*. 2002; 56: 365-379. [PubMed]
36. Hibbeln JR, Nieminen LR. Aumento das taxas de homicídio e de consumo de ácido linoleico entre os cinco países ocidentais, 1961-2000. *Lipídios*. 2004; 39: 1207-1213. [PubMed]
37. Chalon S. O papel dos ácidos graxos no tratamento de ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57: 636-639 [PubMed]
38. McNamara RK, Carlson SE. Papel de ômega-3 ácidos graxos no desenvolvimento e função do cérebro: implicações potenciais para a patogênese e prevenção de psicopatologia. *Prostaglandinas, leucotrienos e ácidos graxos essenciais*. 2006; 75: 329-349 [PubMed]
39. Calder PC, Yaqoob P, Harvey DJ, Watts A, Newsholme EA. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. *Biochemical Journal*. 1994;300(2):509–518. [PMC free article] [PubMed]
40. Lee CR, Hamm MW. Effect of dietary fat and cholesterol supplements on glucagon receptor binding and adenylate cyclase activity of rat liver plasma membrane. *Journal of Nutrition*. 1989;119(4):539–546. [PubMed]
41. Ahmad SN, Alma BS, Alam SQ. Dietary omega-3 fatty acids increase guanine nucleotide binding proteins and adenylate cyclase activity in rat salivary glands. *The FASEB Journal*. 1989;3, article A948
42. Bowen RA, Clandinin MT. Dietary low linolenic acid compared with docosahexaenoic acid alter synaptic plasma membrane phospholipid fatty acid composition and sodium-potassium ATPase kinetics in developing rats. *Journal of Neurochemistry*. 2002;83(4):764–774. [PubMed]
43. Vaidyanathan VV, Rao KV, Sastry PS. Regulation of diacylglycerol kinase in rat brain membranes by docosahexaenoic acid. *Neuroscience Letters*. 1994;179(1-2):171–174. [PubMed]
44. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem N., Jr. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late- onset alcoholics. *Biological Psychiatry*. 1998;44(4):235–242. [PubMed]
45. Vines A, Delattre AM, Lima MMS, et al. The role of 5-HT1A receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):184–191. [PubMed]
46. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard J-C, Durand G.  $\alpha$ -Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*. 1996;66(4):1582–1591. [PubMed]
47. McNamara RK, Able J, Liu Y, et al. Omega-3 fatty acid deficiency during perinatal development increases serotonin turnover in the prefrontal cortex and decreases midbrain tryptophan hydroxylase-2 expression in adult female rats: dissociation from estrogenic effects. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(6):656–663. [PMC free article] [PubMed]
48. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, et al. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *Journal of Nutrition*. 1998;128(12):2512–2519. [PubMed]
49. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*. 2007;12(11):988–1000. [PubMed]
50. Yan Q-S, Reith MEA, Jobe PC, Dailey JW. Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Research*. 1997;765(1):149–158. [PubMed]
51. Martin P, Carlsson ML, Hjorth S. Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *NeuroReport*. 1998;9(13):2985–2988. [PubMed]
52. Moreira JD, Knorr L, Ganzella M, et al. Omega-3 fatty acids deprivation affects ontogeny of glutamatergic synapses in rats: relevance for behavior alterations. *Neurochemistry International*. 2010;56(6-7):753–759. [PubMed]
53. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 2003;160(9):1554–1565. [PubMed]

54. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(2):201–217. [PubMed]
55. Ferraz AC, Delattre AM, Almendra RG, et al. Chronic  $\omega$ -3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol. *Behavioural Brain Research*. 2011;219(1):116–122. [PubMed]
56. Song C, Li X, Leonard BE, Horrobin DF. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1 $\beta$ -induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *Journal of Lipid Research*. 2003;44(10):1984–1991. [PubMed]
57. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2010;167(11):1305–1320. [PMC free article] [PubMed]
58. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):742–764. [PMC free article] [PubMed]
59. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(2):161–167. [PubMed]
60. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(1):15–23. [PMC free article] [PubMed]
61. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(supplement 6):S1505–S1519. [PubMed]
62. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Research*. 1999;85(3):275–291. [PubMed]
63. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(4):375–388. [PubMed]
64. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, et al. Os ácidos graxos ômega-3: Bases das evidências para o tratamento e futuras pesquisas em psiquiatria. *O Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 1954-1967. [PubMed]
65. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Influência genética sobre o tabagismo - um estudo de gêmeos do sexo masculino. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 829-833 [PubMed]

Recebido em 05/12/2015

Revisado em 13/01/2016

Aceito em 12/03/2016

**Autor correspondente:**

*Dra. Raffaella Nagib Carvalho Santos*

*Rua Madre Filomena, 65/ 101*

*27330-350, Barra Mansa, RJ, Brasil*

*Tel: +55-24-992247007*

*raphancs@outlook.com*