

# *O papel da inflamação e a influência da dieta e do ômega 3 na prevenção e no tratamento dos quadros depressivos*

*The role of inflammation and the influence of diet and omega 3 in the prevention and treatment of depressive pictures*

Vitoria Steffenello Avancini<sup>1</sup>

---

## RESUMO

O dualismo entre saúde física e mental vem sendo desfeito nos últimos anos em virtude das novas descobertas neurocientíficas. Vias biológicas que ajudam a entender a relação entre transtornos psiquiátricos e hábitos de vida têm sido estudadas. A ativação do sistema imune, uma dessas vias, e a inflamação crônica de baixo grau decorrente disso podem participar da gênese de transtornos depressivos, assim como de outras condições, podendo afetar até mesmo a produção de neurotransmissores. Em muitas dessas condições, observa-se a presença de marcadores inflamatórios tanto a nível periférico quanto central. Várias intervenções vêm sendo propostas para tratar os transtornos depressivos com componente inflamatório, e a dieta tem se mostrado um fator preventivo e terapêutico adjuvante significativo. Uma dieta balanceada e livre de alimentos processados tem se mostrado útil para reduzir a inflamação crônica e sutil de pacientes predispostos. A dieta mediterrânea, a qual já era vista como ideal por profissionais médicos de diversas áreas, tem sido estudada em psiquiatria e demonstra bons resultados. O uso de suplementos dietéticos e nutracêuticos, por sua vez, é controverso. Entretanto, o ômega-3 tem se mostrado benéfico para quadros depressivos, isso em razão, principalmente, de suas propriedades anti-inflamatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Saúde mental, depressão, inflamação, sistema imune, dieta, ômega-3

## ABSTRACT

*The dualism between physical and mental health has been undone in recent years due to new neuroscientific discoveries. Biological pathways that help to understand the relationship between psychiatric disorders and lifestyle habits have been studied. Activation of the immune system, one of these pathways, and the resulting low-grade chronic inflammation may participate in the genesis of depressive disorders, as well as other conditions, and may even affect the production of neurotransmitters. In many of these conditions, the presence of inflammatory markers is observed both peripherally and centrally. Several interventions have been proposed to treat depressive disorders with an inflammatory component, and diet has been shown to be a significant preventive and therapeutic adjuvant factor. A balanced diet free of processed foods has been shown to reduce chronic and subtle inflammation in predisposed patients. The Mediterranean diet, which was already seen as ideal by medical professionals from different areas, has been studied in psychiatry and shows good results. The use of dietary supplements and nutraceuticals, in turn, is controversial. However, omega-3 has been shown to be beneficial for depressive conditions, mainly due to its anti-inflammatory properties.*

**KEYWORDS:** Mental health, depression, inflammation, immune system, diet, omega-3

---

<sup>1</sup> Curso de Especialização completo em Psiquiatria pela Fundação Universitária Mário Martins (Médica pós-graduanda em Nutrologia pela ABRAN)

## INTRODUÇÃO

Com o avanço das neurociências, tem sido possível desfazer a crença no dualismo entre saúde física e mental, a qual é comumente observada tanto em grupos profissionais quanto na população geral. A saúde não deve ser segmentada, mas, sim, analisada de modo integral. É partindo dessa perspectiva que hoje existem evidências consistentes de que hábitos de vida saudáveis são úteis para a prevenção e até para o tratamento de doenças psiquiátricas.

Apesar de a relação entre mente e cérebro ser marcada por questões filosóficas não solucionadas, pois pode ser reducionista pensar na experiência mental apenas como fruto da atividade elétrica cerebral, sabe-se que a existência desta relação é indiscutível.

Historicamente, filósofos de grande relevância corroboravam com este modo de se pensar na relação entre corpo, mente e cérebro. Segundo o filósofo Espinosa, mente e corpo são inseparáveis; ocorrem como processos paralelos e devem ser pensados como uma unidade (JAQUET, 2011). Já a lição de Hipócrates, o “pai da medicina”, sobre a construção de uma boa saúde, tem se mostrado um arcabouço para o qual se retorna, apesar dos avanços farmacológicos: uma boa alimentação, atividade física, sono adequado e relações sociais bem vividas são fundamentais para se manter a sanidade física e mental.

Os fatores nutricionais vêm sendo cada vez mais explorados na psiquiatria e têm aberto espaço para prevenir e tratar uma gama de condições associadas à saúde cerebral. Associações importantes têm sido estabelecidas entre qualidade nutricional e saúde mental, com a maior parte das evidências indicando um efeito protetor de dietas saudáveis, em especial a dieta mediterrânea, no humor deprimido. Pesquisas mais recentes têm demonstrado um impacto negativo de dietas não saudáveis sobre a saúde mental dos jovens e adultos (LANCHANCE *et al*, 2018).

A compreensão das vias biológicas que medeiam as relações entre dieta, nutrição e saúde mental tem feito com que as intervenções nesse âmbito sejam mais certeiras, apesar de ainda haver inúmeros desafios. Os mecanismos através dos quais essas relações ocorrem incluem respostas inflamatórias e sistema imune, biologia oxidativa, plasticidade cerebral e eixo microbiota-cérebro-intestino (JACKA, 2019). Esses mecanismos são o alvo de estudos e de intervenções nutricionais que hoje já não se restringem apenas a um ou a outro nutriente específico. A interação entre os alimentos é complexa, e a biodisponibilidade dos nutrientes, quando consumidos dentro de um plano dietético harmônico, é maior (JACKA, 2017).

As evidências têm mostrado que dieta e nutrição são tão importantes para a psiquiatria quanto para a cardiologia e a endocrinologia. A saúde do cérebro está relacionada a muitos nutrientes, incluindo: ômega-3, vitaminas do complexo B (particularmente folato e B12), colina, ferro, zinco, magnésio, S adenosimetionina, vitamina D e aminoácidos (SARRIS *et al*, 2015). Suplementos são, muitas vezes, usa-

dos com o intuito de suprir a necessidade de nutrientes presentes em quantidade insuficiente na dieta e, também, pelo fato de a alimentação e da mudança de hábito alimentar ser um tema difícil de ser abordado com os pacientes. No entanto, nutracêuticos e dieta não são equivalentes; o uso de suplementos em saúde mental é controverso, pois poucos são os estudos de suplementos e nutracêuticos nos transtornos de humor (RUCKLIDGE *et al*, 2013). Além disso, um ensaio clínico randomizado recente desencorajou a prescrição de uma combinação de vários nutracêuticos por esta ter sido considerada inferior ao placebo (SARRIS *et al*, 2018).

Embora abordagens farmacológicas tenham trazido melhora no tratamento dos transtornos mentais, o ônus dessas doenças continua aumentando em todo o mundo. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos mentais são responsáveis por uma proporção significativa da carga global de doenças, sendo a principal causa mundial de anos vividos com incapacidade. Recomendações desse órgão apoiam a combinação de intervenções psicológicas ou psicossociais juntamente com medicamentos, caso estes sejam necessários, frisando a associação da combinação a melhores resultados. Dieta e nutrição podem influenciar, conforme pesquisas têm constatado, tanto no risco do aparecimento quanto nos desfechos das doenças mentais, podendo ser consideradas intervenções não farmacológicas eficazes e de custo efetivo para melhorar a saúde mental, bem como a saúde como um todo (SARRIS *et al*, 2015).

Este trabalho irá se limitar – devido à complexidade do tema – apenas ao papel da inflamação e da ativação do sistema imune na prevenção, na origem e no tratamento de quadros depressivos, mesmo que outros mecanismos que medeiam a relação entre dieta-mente-cérebro também desempenhem papel fundamental. Apesar de outras vias de mediação possuam relações diretas e indiretas entre si, irá se discorrer apenas sobre a psiconeuroimunologia, com o propósito de mostrar que a relação entre saúde mental e hábitos de vida saudáveis não é tão simplista e pouco relevante como ainda é comum se crer, pois, tradicionalmente, transtornos mentais eram tidos como doenças restritas ao cérebro.

Serão abordadas com maior ênfase as repercussões da Dieta Mediterrânea nos cuidados à saúde mental, tanto pelo propósito do trabalho quanto pelos fatores expostos anteriormente, ainda que o Ômega 3 (por ser o nutracêutico com base em evidências mais consistentes no tratamento de transtornos depressivos) também vá receber atenção especial (SARRIS *et al*, 2018). O trabalho irá se deter na depressão, visto sua maior prevalência, apesar de muitos outros transtornos estarem sendo estudados, apresentando bons resultados com intervenções dietéticas em diferentes fases da vida.

Infelizmente, apesar das evidências relacionando qualidade da dieta e risco de transtornos mentais comuns estarem aumentando, o estudo da nutrição na psiquiatria ainda é limitado em razão de questões metodológicas, como he-

terogeneidade, confundimento residual, erros de medição e garantia de adesão dietética em estudos de intervenção. Entretanto, por ser ainda um campo de estudo novo e em desenvolvimento, a perspectiva é a de que, futuramente, estratégias nutricionais, assim como outros hábitos de vida saudáveis sejam mais valorizados e implementados na prática clínica.

## REVISÃO DE LITERATURA

### A inflamação e suas repercussões clínicas

Fatores genéticos e estilos de vida são os principais impulsionadores de doenças inflamatórias crônicas não transmissíveis, as quais são responsáveis por um grande número de mortes nas sociedades ocidentais (CHRIST *et al*, 2018). Dietas pouco saudáveis, sedentarismo, sono deficiente e outros desencadeantes ambientais desfavoráveis podem potencializar riscos genéticos, aumentar a taxa de eventos cardiovasculares e a suscetibilidade a outras doenças inflamatórias crônicas (OPIE *et al*, 2015).

Diversos estudos têm investigado a influência de uma variedade de estímulos inflamatórios também no cérebro e no comportamento. Já existem evidências de que a inflamação e a liberação de citocinas inflamatórias afetam circuitos cerebrais relevantes, contribuindo para a mudança comportamental (FELGER, 2018). Curiosamente, em um estudo que examinou os mecanismos neurais que ligam o baixo nível socioeconômico e respostas inflamatórias ao estresse social, foram encontradas alterações nos processos do sistema imunológico e, especialmente, níveis elevados de inflamação, podendo fornecer um elo biológico entre *status* social inferior e condições físicas e emocionais precárias (MUSCATELL *et al*, 2016).

A inflamação, que ocorre por uma alteração do sistema imunológico, pode afetar negativamente todos os aspectos da função do Sistema Nervoso Central (SNC), e esses efeitos têm sido implicados nos estudos de várias doenças psiquiátricas (MILLER, 2017). Meta-análises recentes confirmaram que doenças mentais graves, incluindo transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e esquizofrenia, estão associadas a níveis aumentados de marcadores inflamatórios periféricos e à inflamação sistêmica (FIRTH *et al*, 2019).

A depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, o que representa uma prevalência global de 7% para mulheres e 4% para homens (LASSALE *et al*, 2019). É uma das principais causas de incapacidade funcional e gera alto custo econômico. Ademais, é uma condição recorrente e que apresenta recidiva em boa parte dos casos. Por esses motivos, é necessário, a partir da identificação de fatores de risco e causais modificáveis importantes (como a inflamação), entender como se dá o processo que leva aos transtornos depressivos para melhor orientar os pacientes e a população quanto às intervenções preventivas e tera-

pêuticas adjuvantes. Tais aspectos serão abordados com mais detalhes a seguir.

### Ativação do sistema imune, inflamação e depressão

Com os avanços das neurociências, a crença de que as doenças mentais ocorrem exclusivamente em nível cerebral vem sendo substituída por um modelo mais dinâmico de interações complexas entre regiões cerebrais e outros sistemas do corpo. Embora outros transtornos mentais também possam ter um componente imunológico, a depressão é o distúrbio com o maior conjunto de evidências relacionadas à imunidade. Hoje em dia, os estudos têm demonstrado que a inflamação pode desempenhar um papel importante na indução da depressão, bem como ser afetada pelo estresse e pelos sintomas depressivos. Essa inflamação é aumentada em pacientes com transtornos relacionados ao humor devido a uma combinação de fatores de estilo de vida que incluem dieta, exercício e peso corporal, problemas de sono, viés inflamatório genético e exposição a estresse psicossocial e/ou trauma (BERK *et al*, 2013).

A ativação imune inata e a liberação de citocinas inflamatórias afetam regiões cerebrais que participam dos sistemas de recompensa e de sensibilidade à ameaça; essas citocinas causam um impacto nos gânglios da base, no córtex e nos circuitos motores, bem como afetam estruturas relacionadas ao medo e à ansiedade, incluindo amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior. Os efeitos da inflamação sobre essas regiões do cérebro podem produzir respostas comportamentais adaptativas e benéficas, as quais foram necessárias durante a evolução da espécie. A atividade motora diminuída auxiliaria na conservação de energia e no acúmulo de recursos para combater infecções e curar feridas, e a maior vigilância e sensibilidade à ameaça protegeria contra futuros ataques ou traumas, algo que seria útil em ambientes hostis nos tempos ancestrais (FELGER, 2017).

Atualmente, entretanto, uma alta prevalência de pessoas vive em um estado inflamatório crônico e de baixo grau. Esse estado pode contribuir para o surgimento e a piora dos transtornos mentais; ele acontece quando o sistema imunológico, em vez de ser ativado por um curto período para ajudar o organismo a se recuperar de uma lesão ou infecção, permanece a longo prazo funcionando, mesmo que em um nível menos intenso. As moléculas resultantes desse processo inflamatório de baixo grau, a ativação da imunidade mediada por células e a ativação de um estado de inflamação (em que o organismo não é capaz de produzir uma resposta inflamatória eficiente, nem para levar ao óbito nem para reverter os danos já existentes) elevam o risco de muitas doenças, incluindo a depressão (SCHMIDT *et al*, 2016).

O estresse ativa uma série de neurotransmissores. A resposta a ele, além de ativar componentes importantes do sistema imunológico (baço, órgãos linfáticos, timo, intestino), desencadeia a neuroinflamação, a qual, através de uma série de evidências, vem sendo comprovada. Embora os

transtornos de humor possam ter uma fisiopatologia complexa e heterogênea, a hipótese da inflamação na depressão é embasada pelo achado de citocinas predominantemente pró-inflamatórias em abundância no sangue de indivíduos deprimidos. Ao mesmo tempo, concentrações altas de citocinas por longos períodos – reguladas por diferentes fatores ambientais, somáticos e comportamentais – também aumentam o risco para sintomas depressivos, refletindo em uma relação bidirecional (JEON *et al*, 2017).

Grande parcela da população provavelmente já associou o fato de estar passando por um período mais “estressante” com a tendência a adoecer por uma infecção viral, por exemplo. Ao mesmo tempo, sabe-se qual é o impacto de uma doença física no humor, pois basta recordar como se sente e age quando está gripado. Em estudos nos quais participantes saudáveis recebem infusões de endotoxina para desencadear liberação de citocinas, surgem sintomas depressivos clássicos (JACKA, 2019). As infusões exógenas de citocinas também causam as características fenotípicas clássicas comportamentais e cognitivas da depressão. Exemplos da prática clínica abrem as portas para esse tipo de entendimento: sintomas de fadiga e depressão ocorrem em quase 90% dos pacientes que recebem tratamento com interferon (IFN) para hepatite C ou câncer, e mais de 50% dos pacientes tratados com altas doses de IFN alfa preencheram critérios diagnósticos para Transtorno Depressivo Maior após três meses do início do tratamento (JEON *et al*, 2017). Quando se apresenta uma infecção ou outra enfermidade, ocorre a liberação de citocinas inflamatórias, as quais são moléculas proteicas que enviam estímulos modulatórios para diferentes células do sistema imunológico. Esses marcadores inflamatórios, juntamente com outros como a Proteína C Reativa (PCR), são mais elevados em indivíduos com depressão (BERK *et al*, 2013).

Está bem estabelecido que uma proporção significativa de pacientes com transtornos relacionados ao humor e à ansiedade exibe evidências de marcadores inflamatórios elevados, incluindo aumento no líquido cerebrospinal e na concentração periférica circulante de citocinas inflamatórias, quimiocinas e reagentes de fase aguda, alterações na expressão gênica e aumento da presença de fenótipos de células imunes inflamatórias (BERK *et al*, 2013). Vários estudos relataram o aumento de Interleucina (IL) -1 e IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF), seus receptores solúveis e reagentes de fase aguda, como Proteína C Reativa (PCR), em pacientes com transtornos de humor e de ansiedade (JACKA, 2013). Ainda não está claro, porém, se as alterações imunes nos transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse, incluindo a depressão, derivam principalmente de alterações na periferia ou no SNC, apesar desta alteração ser evidente nos dois compartimentos (MILLER, 2017).

A inflamação sistêmica pode afetar o cérebro pelo transporte ativo de citocinas através do endotélio cerebral ou pela ativação das fibras bainhais; também desempenha um papel na regulação das emoções por meio de mecanismos que envolvem neurotransmissores, incluindo seroto-

nina, dopamina, noradrenalina e glutamato (LASSALE *et al*, 2018).

Variantes alélicas e polimorfismos do nucleotídeo de genes codificadores de moléculas inflamatórias têm sido também associados aos transtornos depressivos, incluindo aquelas que codificam a expressão de citocinas inflamatórias, proteínas do complexo principal de histocompatibilidade, células B e T e mediadores inflamatórios (MILLER, 2017). Isso mostra que fatores genéticos também influenciam no modo como o organismo irá responder aos estímulos do meio, gerando maior ou menor nível de ativação do sistema imune sob estresse psicossocial ou diferentes hábitos de vida.

Outro dado que vem a corroborar com a influência da inflamação nos quadros depressivos é que: estudos em animais de laboratório demonstraram que o bloqueio de citocinas inflamatórias ou de suas vias de sinalização exclusivamente na periferia ou no cérebro pode bloquear o desenvolvimento de um comportamento semelhante ao depressivo induzido pelo estresse. Por exemplo, a administração do antagonista do TNF periféricamente ativo, que não atravessa a barreira hematoencefálica, elimina o comportamento tipo depressivo cronicamente moderado em ratos (MILLER, 2017). Estudos também demonstraram que diferenças individuais nas respostas imunes periféricas (em particular, as respostas à IL-6) estão associadas à suscetibilidade dos animais de laboratório à evitação social após o repetido estresse social de derrota. Essa suscetibilidade ao isolamento social pode ser revertida após a administração periférica de um anticorpo monoclonal contra a IL-6, que também não atravessa a barreira hematoencefálica. Ao mesmo tempo, a superexpressão do antagonista do receptor de IL-1 no cérebro bloqueou a anedonia induzida por estresse crônico, bem como o comprometimento da neurogênese hipocampal, um mecanismo primário pelo qual o estresse crônico induz depressão (MILLER, 2017).

Por todas essas questões, muitos pesquisadores acreditam que a inflamação sistêmica pode ser a causa e a consequência de transtornos depressivos. Os causadores dessa inflamação estão diretamente relacionados a fatores ambientais presentes na nossa rotina, especialmente nos dias atuais. Entre eles, os mais relevantes são: excesso de preocupações, sono insuficiente, baixos níveis de vitamina D, sedentarismo, tabagismo e dieta ocidental (consumo em excesso de bebidas açucaradas, farinhas brancas e embutidos, ao lado do baixo consumo de frutas, verduras, hortaliças e “gorduras boas”) (JACKA, 2019).

### **Alguns dos impactos da resposta inflamatória na produção de neurotransmissores e nas alterações nos circuitos cerebrais**

A literatura tem salientado que, em indivíduos predispostos à depressão, as citocinas podem exercer efeitos que favorecem sintomas depressivos de várias maneiras, e a ativação imune leva à liberação de citocinas inflamatórias atra-

vés de diversas vias (SCHMIDT *et al*, 2016). A inflamação tem efeitos diretos no metabolismo dos neurotransmissores, e a aplicação de uma variedade de estímulos imunológicos e inflamatórios altera as concentrações de todas as monoaminas em todo o cérebro (MILLER, 2017 *apud* DUNN *et al*, 1999). Uma das maneiras pelas quais a inflamação e o aumento das citocinas levam a sintomas depressivos está associada ao aumento do estresse oxidativo e à geração de oxigênio reativo e espécies reativas de nitrogênio (ROS e RNS). O aumento de ROS e RNS contribui para a oxidação de tetra-hidrobiopterina, um cofator necessário para a síntese enzimática de monomaniás via fenilalanina hidroxilase, triptofano hidroxilase e tiroxina hidroxilase, interrompendo a síntese da serotonina, dopamina e norepinefrina por meio de efeitos sobre a disponibilidade de precursores de monoamina, como triptofano e tirosina.

A inflamação e a liberação de citocinas também estimulam vias enzimáticas como a indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), que pode levar à liberação de metabólitos neurotóxicos da quinurenina, que afetam o glutamato (Glu), incluindo o ácido quinolínico (JEON *et al*, 2017). No cérebro, a inflamação causa liberação de Glu da microglia e redução da captação pelos astrócitos. Essas ações das citocinas inflamatórias contribuem para alterações nos neurocircuitos do cérebro, incluindo aqueles relacionados a sintomas depressivos (FELGER, 2017). Elas também contribuem para o aumento do estresse oxidativo e geração de ROS e RNS, o que prejudica as cascatas de defesa antioxidante relevantes na depressão e também podem estar envolvidas na diminuição da neuroplasticidade e supressão de fatores neurotróficos, relacionados a alterações estruturais cerebrais nessa doença (SCHMIDT, 2016).

### **Inflamação e possíveis intervenções terapêuticas nos quadros depressivos**

Primeiramente, é necessário esclarecer que o sistema imune é uma via fisiopatológica que leva a uma série de sintomas, os quais não necessariamente irão corresponder a diagnóstico nosológico de depressão, embora as populações recrutadas para os estudos clínicos geralmente preencham critérios bem estabelecidos (FELGER, 2017). As intervenções que visam a um impacto no sistema imune do cérebro não devem ser vistas da mesma forma que os antidepressivos convencionais, mas devemos saber que o benefício das medidas atualmente propostas com esse foco pode ser positivo e são promissoras tanto visando à prevenção quanto ao tratamento dos sintomas depressivos.

Muitos são os tratamentos disponíveis para pacientes deprimidos, mas esses tratamentos, em geral, não são personalizados e acabam sendo conduzidos com base na tentativa e no erro. Um subgrupo de pacientes com depressão, cujo um dos fatores causais predominantes é a inflamação crônica, teria uma oportunidade de melhorar a seleção do tratamento através de intervenções anti-inflamatórias (TOUPS, 2018). Com certa frequência, a depressão clínica

é acompanhada por uma “resistência” aos efeitos dos antidepressivos, que pode ser explicada por processos inflamatórios crônicos, dano crônico por estresse oxidativo e início de respostas autoimunes. Ao mesmo tempo, a remissão da depressão clínica é acompanhada por uma normalização dos marcadores inflamatórios, e os próprios antidepressivos parecem exercer esse efeito (JEON *et al*, 2017).

Novas descobertas já têm apoiado a inclusão de níveis de citocinas e PCR em considerações pré-tratamento para selecionar a estratégia terapêutica mais apropriada e eficaz para pacientes deprimidos (SCHMIDT *et al*, 2016). Ao mesmo tempo, os antidepressivos atuais, especialmente os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), assim como as terapias não farmacológicas, exercem efeitos antidepressivos muito provavelmente, em parte, pela modulação de cascatas inflamatórias (SCHMIDT *et al*, 2016). Os ISRS exercem efeitos imunorregulatórios significativos, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF, IL-1 e IFN) e aumentando as citocinas anti-inflamatórias (BERK *et al*, 2013).

Uma das principais vantagens de identificar o sistema imunológico e a inflamação como uma via fisiopatológica, que leva à doença neuropsiquiátrica, seria o fato de que existem drogas disponíveis que visam a atuar especificamente em moléculas relevantes que medeiam a resposta imune (MILLER, 2017). Uma das opções de tratamento seria abordar a inflamação diretamente através da terapia com inibidores de citocinas, a qual foi testada com sucesso em várias amostras de pacientes com doenças autoimunes comórbidas com sintomas depressivos; no entanto, até o momento, há apenas um estudo em pacientes com depressão resistente ao tratamento sem comorbidades médicas em que um inibidor de TNF alfa não teve resultado superior ao placebo (TOUPS, 2018). Pelo fato de as terapias com inibição de citocinas acarretarem um risco considerável de imunossupressão, esse tratamento deve ser reservado a casos especiais (TOUPS, 2018). O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também não está livre de riscos. Além disso, há relatos de que os AINEs atenuam o efeito dos ISRS, o que foi evidenciado tanto em modelos animais para depressão quanto nos participantes do estudo STAR\*D (importante estudo que avaliou a eficácia dos antidepressivos) (SCHMIDT *et al*, 2016). Vários estudos afirmam que os AINEs são eficazes na redução dos sintomas depressivos, mas, infelizmente, outros estudos não encontraram nenhum efeito (TOUPS, 2018). O uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico (AAS), contudo, poderia estimular a produção endógena de mediadores anti-inflamatórios, reduzindo estresse oxidativo e inibindo vias de sinalização mediadas por citocinas (SCHMIDT *et al*, 2016).

Estratégias comportamentais são intervenções relevantes para prevenção e tratamento dos transtornos depressivos; é difícil, porém, pelo fato de essas medidas interagirem com os sistemas nervoso e imunológico em vários níveis, isolar onde realmente elas agem para serem efetivas (MILLER, 2017). Entre as estratégias comportamentais estão,

por exemplo, a prática de exercícios físicos e o *mindfulness*, bem como evitar o consumo de bebida alcoólica, tabaco e outras drogas.

Muitos estudos têm mostrado as evidências dos efeitos benéficos dos exercícios regulares sobre os sintomas depressivos, e a modulação da inflamação pode ser uma das influências subjacentes, visto que a atividade física reduz os níveis de mediadores inflamatórios circulantes (SCHMIDT *et al*, 2016 *apud* BERGMAN, 2013). A terapia cognitivo-comportamental foi associada a níveis reduzidos de PCR, produção de citocinas inflamatórias por monócitos e expressão gênica inflamatória em pacientes idosos com insônia (MILLER, 2017 *apud* IRWIN *et al*, 2015). Já o *mindfulness* demonstrou aumentar a conectividade funcional entre o córtex cingulado posterior e o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, que, por sua vez, foi associado à diminuição da IL-6 durante um período de quatro meses (MILLER, 2017).

Uma das intervenções terapêuticas não medicamentosas mais estudadas é a adoção de uma dieta saudável. Dieta e nutrição são fatores importantes na promoção e manutenção da boa saúde em todo o ciclo de vida, além de que muitas são as doenças relacionadas a uma dieta inadequada (MARTINEZ-LACOPA *et al*, 2018). Por essa ser uma medida de baixo custo e que também traz benefícios inquestionáveis à saúde como um todo – dado que, conforme foi mencionado anteriormente, mente e corpo são inseparáveis –, será mais detalhada a seguir.

### O papel da dieta na prevenção e no tratamento da depressão

Atualmente, vem crescendo o número de pesquisas relacionando nutrição e saúde mental. Há poucos anos, a maioria dos estudos concentrava-se na associação da depressão com nutrientes ou alimentos específicos (JACKA, 2019). No entanto, o efeito da nutrição na saúde é complexo e, frequentemente, envolve interações entre diferentes nutrientes e uma variedade de componentes alimentares, além de outros fatores relacionados ao estilo de vida (LAI *et al*, 2014). Regimes alimentares desequilibrados, pobres em nutrientes e repletos de alimentos ultraprocessados podem ter efeitos deletérios sobre as respostas imunes e impulsionar o desenvolvimento de uma série de doenças inflamatórias (ADJIBADE *et al*, 2019; CHRIST *et al*, 2019; KIECOLT-GLÄSER *et al*, 2017).

Uma dieta saudável é aquela que segue as diretrizes atuais, as quais recomendam alta ingestão de frutas, legumes, cereais integrais, carnes brancas e alimentos lácteos com pouco teor de gordura (YE-LI *et al*, 2017). Ela é benéfica para todos os indivíduos; contudo, existe um grupo de pessoas com depressão que tende a responder melhor a determinadas intervenções dietéticas, pois nelas o sistema imunológico tem uma contribuição clinicamente relevante na gênese da depressão. Pacientes com doença inflamatória crônica, precedendo os sintomas depressivos, são os casos mais óbvios. Todavia, a maioria dos pacientes que entra

no subgrupo de pacientes deprimidos por causas inflamatórias sofre provavelmente de uma desregulação sutil do sistema neuroimune (JACKA *et al*, 2015).

Como discorrido anteriormente, é cada vez mais reconhecido que a inflamação crônica desempenha papel relevante na etiologia multifatorial da depressão e que a dieta é uma fonte importante de compostos bioativos com propriedades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias que podem influenciar a inflamação sistêmica (ADJIBADE *et al*, 2019). Mecanismos biológicos bem descritos sustentam uma base causal para a relação observada entre dieta e saúde mental; nutrientes dietéticos – incluindo vitaminas, minerais, gorduras poli-insaturadas e aminoácidos – são essenciais para a estrutura e função do cérebro saudável (PARLETTA, 2017).

Nutrientes são necessários como cofatores para centenas de diferentes enzimas; suportam vias metabólicas, síntese de neurotransmissores, sinalização celular, manutenção da bainha de mielina, metabolismo glicídico e lipídico, função mitocondrial, prevenção da oxidação, etc. Além disso, fatores que mantêm uma saúde não satisfatória, como inflamação, intolerância à glicose, comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral e estresse oxidativo, também têm grande impacto na saúde mental e estão relacionados à má alimentação (DIPNALL *et al*, 2014).

Através de estudos paleontológicos, constatou-se que os hábitos alimentares tiveram grande importância no desenvolvimento do cérebro humano. Haast *et al* (2014) compararam a encefalização (aumento da relação cérebro/massa corporal) de homínidos vivendo perto da costa e de homínidos vivendo no interior. Os homínidos que viviam perto da costa seguiam o que ele comparou a uma “dieta de estilo mediterrâneo”, tiveram maior encefalização em relação aos que viviam no interior e consumiam menos peixes. A dieta mediterrânea, que irá ser melhor descrita posteriormente, é rica em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. Por outro lado, a dieta ocidental – que ele comparou com a dos homínidos do interior – é o resultado do aumento do consumo de ácidos graxos saturados e trans, o que se deu principalmente a partir da Revolução Industrial, pelo surgimento de alimentos ultraprocessados.

Os alimentos ultraprocessados são formulações industriais prontas para consumo, que são feitas total ou predominantemente de substâncias extraídas de alimentos, constituintes de alimentos ou ingredientes sintetizados em laboratório com base em materiais orgânicos. Esses alimentos apresentam composição nutricional desequilibrada, são pobres em nutrientes e contêm baixos valores de fibras e proteínas (LOPES *et al*, 2019). Podemos dizer que são “imitações de comida”. Muitos estudos têm mostrado associação entre o padrão alimentar ocidental, consistindo especialmente de alimentos ultraprocessados, e o aumento dos níveis de PCR, visto que as características nutricionais desses alimentos (como alta densidade energética, alta carga glicêmica e alto teor de gorduras saturadas e trans) podem estimular marcadores inflamatórios através da promoção de estresse oxidativo (FIRTH *et al*, 2019);

LOPES *et al*, 2019). Isso faz com que sejam produzidos radicais livres ou que seja suprimida a capacidade antioxidante dos alimentos, levando à hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias (LOPES *et al*, 2019).

O maior consumo de grãos integrais, por exemplo, tem sido associado a marcadores inflamatórios mais baixos (PCR), enquanto a ingestão mais baixa desse tipo de alimento tem mostrado aumentar as concentrações dos marcadores inflamatórios (IL-6) (TOLKIEN, 2018). Os resultados do ATTICA, um grande estudo que objetivou avaliar a associação entre o potencial inflamatório da dieta e a incidência de doença cardiovascular em dez anos, destacaram o aumento da ingestão de colina, um nutriente presente em grande quantidade nos ovos, na couve-flor e no brócolis, associada a níveis periféricos mais baixos de PCR, IL-6 e TNF alfa. Já uma meta-análise realizada com 11 estudos, publicada no ano de 2018, sugeriu que indivíduos que seguiram uma dieta pró-inflamatória têm maior probabilidade de serem diagnosticados com depressão ou sintomas depressivos, ao contrário daqueles que seguem uma dieta anti-inflamatória (TOLKIEN, 2018).

Um ensaio clínico randomizado controlado de 12 semanas publicado em 2017, o SMILES, investigou a eficácia de programa de melhoria alimentar para o tratamento de episódios depressivos maiores. Ele demonstrou melhorias significativas nos sintomas depressivos de pessoas colocadas em um grupo de apoio dietético personalizado, em comparação com pessoas sem uma dieta adequada. Esse estudo não analisou o perfil anti-inflamatório dos alimentos das dietas, porém abriu espaço para outra questão: a da causalidade reversa. Esse conceito indicaria que um determinado estado de saúde mental pode influenciar os padrões de seleção de alimentos a serem consumidos. Os responsáveis pelo estudo descobriram que estudantes com estresse leve a moderado tinham até três vezes mais chances de consumir alimentos processados e eram menos propensos a consumir frutas e verduras do que estudantes não estressados. Esse estudo demonstrou que a doença mental pode levar à escolha de alimentos pró-inflamatórios e à evitação de alimentos anti-inflamatórios. Dessa forma, a interação entre dieta inflamatória e depressão também poderia levar a um ciclo vicioso, no qual cada um pode potencializar os efeitos deletérios do outro (JACKA *et al*, 2015).

Não há evidências de que “superalimentos”, em geral, aqueles que são vendidos com promessas específicas para “turbinar a saúde” e “desintoxicar o corpo”, sejam benéficos, apesar de que em algumas pessoas eles podem servir para melhorar a aderência a uma dieta saudável. Entretanto, dietas incluindo todos os grupos de macronutrientes e enfatizando alimentos com gorduras insaturadas e fibras têm a melhor evidência para apoiar a boa saúde mental (TOUPS, 2018). Uma gama de nutrientes essenciais é necessária para o funcionamento saudável do cérebro, e eles também trabalham sinergicamente; portanto, melhorar toda a dieta provavelmente terá um benefício maior do que qualquer nutriente isolado (PARLETTA, 2017).

Por ser um campo de estudo ainda muito recente, o papel da dieta no desenvolvimento da depressão, devido à sua influência sobre as vias inflamatórias, ainda apresenta resultados inconclusivos. Entretanto, como já mencionado no início deste trabalho, um estilo de vida saudável, que inclua uma boa alimentação, é, sem dúvidas, benéfico para a saúde mental também por outros mecanismos que não são o foco desta revisão. Especialistas em saúde mental devem ser encorajados a aumentar a conscientização da população, tanto com fins preventivos quanto terapêuticos coadjuvantes, sobre a adoção de um padrão alimentar adequado. Embora o papel da inflamação na depressão ainda não seja totalmente compreendido, o direcionamento da dieta pode fornecer uma estratégia promissora e eficaz para reduzir os sintomas depressivos (TOLKIEN, 2018).

A seguir, por ser um dos padrões de dieta mais estudados e por apresentar bons resultados nas pesquisas relacionadas à depressão, serão pormenorizados os atributos da dieta mediterrânea.

### A dieta mediterrânea

A dieta mediterrânea tradicional postulada por Ancel Keys, na década de 1960, é definida pela alta ingestão de azeite extravirgem, vegetais, frutas (incluindo as oleaginosas), proteínas vegetais, grãos integrais, peixes, laticínios com baixo teor de gordura, ingestão moderada de álcool e baixo consumo de carne vermelha (SCHWINGSHACKL *et al*, 2014).

Muitos estudos mostraram que pessoas que adotam a dieta mediterrânea têm risco reduzido de doenças cardiovasculares, declínio cognitivo e também de depressão. O maior consumo de legumes, frutas, leguminosas, cereais integrais, peixes e azeite, ao lado do menor consumo de carnes, alimentos lácteos e moderado consumo de vinho tinto, foi associado com um menor risco de desenvolvimento de sintomas depressivos. Na meta-análise realizada por Psaltopoulou *et al* (2013), os resultados mostraram que a adesão à dieta mediterrânea é fator protetor para a depressão e que mesmo a aderência moderada à dieta tem efeitos favoráveis, apesar da relação ser diretamente proporcional.

Uma revisão sistemática comparou várias diretrizes alimentares, concluindo que existe uma associação robusta entre maior adesão a uma dieta mediterrânea e menor adesão a uma dieta pró-inflamatória com menor risco de depressão (LASSALE, 2018). Outro ensaio clínico randomizado publicado em 2017 por Parletta *et al*, o HELFI-MED, investigou os impactos de uma intervenção de estilo mediterrâneo, durante seis meses, para a saúde mental e qualidade de vida em pessoas com depressão, além de ter também fornecido aos participantes suplementos de óleo de peixe em cápsulas (ricas em ômega 3) para o grupo que recebeu a dieta mediterrânea. O grupo que seguiu esta dieta teve significativa melhora em relação ao outro grupo. O estudo mencionou a aplicabilidade da dieta mediterrânea devido à grande variedade de alimentos e à palatabilidade,

o que pode explicar por que essa intervenção teve uma melhoria sustentada e, potencialmente, de longo prazo. Outro benefício da dieta mediterrânea abordado por esse estudo foi seu componente social, pois ela não se limita apenas à alimentação saudável, mas também a um estilo de vida que inclui elementos culturais, como convívio e atividades culinárias, as quais podem ser consideradas terapêuticas.

As gorduras representam uma classe específica de nutrientes frequentemente associados à saúde mental. Algumas gorduras poli-insaturadas como o ômega-3, por exemplo, estão associadas à melhora dos sintomas de depressão (FERNANDES *et al*, 2017). Devido à relevância do uso do ômega-3 nas pesquisas dos últimos anos e no ensaio proposto anteriormente, serão explorados com maior profundidade as características e o uso desse nutracêutico.

### O ÔMEGA-3

Em muitas pessoas com depressão, os níveis de ácidos graxos de cadeia longa estão mais baixos. Além da ingestão dietética de ácidos graxos ômega-3 na sociedade ocidental ter diminuído muito no último século, o aumento do estresse oxidativo, que acontece juntamente com a inflamação, também contribui para essa redução (JACKA, 2019; MISCHOULON *et al*, 2013). As membranas dos neurônios são feitas principalmente de ácidos graxos e estes são vulneráveis aos danos oxidativos dos radicais livres (JACKA, 2019). A integridade da substância branca também depende do equilíbrio dos lipídios no cérebro (MESSAMORE *et al*, 2017).

Os dois principais ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa em tecidos animais são o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA); ambos são conhecidos por terem efeitos benéficos como agentes anti-inflamatórios e por protegerem contra várias doenças metabólicas e neurológicas (YALAGALA *et al*, 2018). Esses ácidos têm propriedades anti-inflamatórias reconhecidas, pois antagonizam a formação de ácido araquidônico na membrana, inibem a atividade da enzima COX-2 e reduzem a síntese de prostaglandinas (JEON *et al*, 2017), todos elementos importantes nas respostas inflamatórias. Há estudos que também sugerem que eles exerçam seu efeito antidepressivo através de vários mecanismos, como um possível efeito sobre os receptores ligados à membrana e às enzimas envolvidas na regulação de neurotransmissores, incluindo aumento da neurotransmissão de serotonina e alterações na função dopaminérgica (FERNANDES *et al*, 2017; MISCHOULON *et al*, 2013; AMOCKING *et al*, 2016). Achados em roedores demonstraram que uma deficiência de ômega-3 na dieta induziu um fenótipo semelhante à depressão, enquanto o aumento da ingestão deste ácido graxo teve o efeito oposto e melhorou o fenótipo deprimido (FERNANDES *et al*, 2017).

As principais fontes alimentares de EPA e DHA são os peixes de água fria (salmão, truta, atum, etc), o óleo de peixe e suplementos derivados de algas (MESSAMORE *et al*,

2017). O consumo dessas gorduras na dieta é refletido na composição de ácidos graxos no cérebro, e algumas diferenças específicas nas regiões cerebrais foram observadas, o que pode ser relevante se pensarmos que a depressão pode se dever a alterações em regiões incluindo o hipocampo, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o córtex pré-frontal e o estriado (FERNANDES *et al*, 2017).

Visto que tanto a redução da integridade da substância branca quanto a redução dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 são observadas nos transtornos depressivos, foi realizado em 2016 outro estudo com 16 indivíduos deprimidos, os quais preenchiam critérios para Transtorno Depressivo Maior pelo DSM-5, no intuito de relacionar a suplementação com a massa encefálica. Os resultados sugeriram que a suplementação com ômega-3 tem efeitos restauradores sobre a substância branca, os quais podem estar relacionados à eficácia antidepressiva em alguns pacientes (CHHETRY *et al*, 2016).

A maior parte dos estudos sustenta a eficácia da suplementação com ômega-3 como antidepressivo e estabilizador do humor em doses variadas, como coadjuvantes ou em monoterapia, sendo o EPA associado à melhor resposta antidepressiva em relação ao DHA (MISCHOULON *et al*, 2013; MOCKING *et al*, 2016; YALAGALA *et al*, 2018).

Por ser um possível tratamento com maior tolerabilidade e menor potencial de danos, o ômega-3 pode ser indicado para pacientes que possuem alguma contraindicação ao uso de antidepressivos e a outras medicações ou em casos nos quais o uso de uma medicação tem potencial de causar algum prejuízo (MISCHOULON *et al*, 2013). Se houver a possibilidade de ao menos potencializar o uso de antidepressivo, o qual poderá ser utilizado em doses menores, ou mesmo evitar esse uso nos casos mais leves em pessoas com alguma adversidade (como gestantes, por exemplo), em maior escala, pode-se ter algum benefício em termos de saúde populacional.

### CONCLUSÃO

Nos últimos anos, buscam-se novas formas de intervenção em relação ao processo saúde-doença, devido ao resgate de uma compreensão mais abrangente do ser humano. Na psiquiatria, os estudos têm encorajado as abordagens não farmacológicas (psicoterapias, atividade física, dieta, etc.), mostrando, através de um crescente número de evidências, os efeitos físicos e mentais dessas terapias. Isso não significa que as práticas convencionais devam ser excluídas, sendo necessário ter cuidado com extremismos. Há espaço, no entanto, para a otimização de muitos tratamentos psiquiátricos. A dieta, por ser um fator essencial à sobrevivência, tem sido um alvo importante no tratamento das condições em saúde mental, conforme exposto neste trabalho. Os compostos dos alimentos e alguns nutrientes poderiam desempenhar sua função através de diversas maneiras, sendo uma o combate à inflamação.

A inflamação pode ter um papel importante na mediação entre dieta e transtornos psiquiátricos. Esse entendimento tem permitido o estudo de diversas vias biológicas (ativação do sistema imune, eixo cérebro-intestino, plasticidade cerebral, etc.), através das quais o processo inflamatório ocorre. O conhecimento dessas vias proporciona intervenções preventivas e terapêuticas mais adequadas, reduzindo o risco de desfechos desfavoráveis.

A dieta mediterrânea, por ser balanceada e rica em compostos bioativos, tem se mostrado uma ferramenta no combate a doenças diversas, incluindo a depressão. Já o suplemento com ômega-3, um dos poucos nutracêuticos com maior relevância nos estudos, tem se mostrado eficaz em monoterapia ou como tratamento adjuvante nos quadros depressivos, devido, principalmente, às suas propriedades anti-inflamatórias.

O estudo do processo de desenvolvimento e de novas intervenções nos transtornos depressivos tem orientado para uma mudança de paradigmas. Apesar de o tema ter chamado atenção dos pesquisadores recentemente e das dificuldades no delineamento das pesquisas da área, hábitos de vida saudáveis mostram-se como recurso promissor. São necessários, entretanto, estudos que possam reforçar esses elementos nas recomendações terapêuticas de muitos transtornos psiquiátricos no futuro.

## REFERÊNCIAS

- ADJIBADE, Moufidath *et al.* The Inflammatory Potential of the Diet is Directly Associated with Incident Depressive Symptoms Among French Adults. **The Journal of Nutrition**, Rockville, Maryland, USA, v. 149, p. 1198-1207, mar. 2019. Disponível em: . Acesso em: 8 jul. 2019.
- BERK, Michael *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**, v. 11, n. 200, p. 1-16, 2013. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2019.
- CHHETRY, Binod T. *et al.* Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation and White Matter Changes in Major Depression. **Journal of psychiatric research**, v. 75, p. 65-74, apr. 2016. Disponível em: . Acesso em: 7 jul. 2019.
- CHIH-CHIANG, Chiu *et al.* Omega-3 Fatty Acids for Depression in Pregnancy. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, p. 385, feb. 2003.
- CHRIST, Anette *et al.* Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. **Cell**, v. 172, p. 162-175, jan. 2018.
- DIPNALL, Joanna *et al.* The association between dietary patterns, diabetes and depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 174, p. 215-224, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527991>>. Acesso em: 28 jun. 2019.
- FELGER, Jennifer C. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 5, p. 533-558, 2018.
- FERNANDES, Maria F. *et al.* The Relationship between Fatty Acids and Different Depression-Related Brain Regions, and Their Potential Role as Biomarkers of Response to Antidepressants. **Nutrients**, v. 9, p. 298, 2017.
- FIRTH, Joseph *et al.* The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Psychosomatic Medicine**, v. 81, p. 265-280, apr. 2019.
- FIRTH, Joseph *et al.* What Is the Role of Dietary Inflammation in Severe Mental Illness? A Review of Observational and Experimental Findings. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, may 2019.
- GEORGIOUSOPOULOS, Ekavi N. *et al.* Anti-inflammatory diet and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. **International Journal of Cardiology**, v. 222, p. 473-478, aug. 2016.
- HAAST, Roy *et al.* Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. **Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids**, v. 92, jan. 2014. Disponível em: . Acesso em: 13 abr. 2019.
- JACKA, Felice. **Brain Changer: The Good Mental Health Diet**. Sydney, Australia: Macmillan, 2019. 297 p.
- JACKA, Felice *et al.* Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? **Journal of Affective Disorders**, v. 175, p. 248-250, 2015.
- JACKA, Felice. Nutritional Psychiatry: Where to Next? **EBioMedicine**, v. 17, p. 25-29, feb. 2017.
- JAQUET, Chantal. **A unidade do corpo e da mente: Afetos, ações e paixões em Espinosa**. Tradução de Marcos Ferreira de Paula *et al.* São Paulo: Autêntica, 2011. 165 p. ISBN 9788575265925.
- JEON, Sang W. *et al.* Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. **Journal of Neuroimmunology**, v. 313, p. 92-98, oct. 2017.
- LACHANCE, Laura; RAMSEY, Drew. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. **Word Journal of Psychiatry**, Toronto, v. 20, n. 8, p. 97-104, sept. 2018.
- LAI, Jun S. *et al.* A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, p. 181-197, 2014.
- LASSALE, Camille *et al.* Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Molecular Psychiatry**, v. 24, p. 965-986, may 2018.
- LIN, P.Y. *et al.* A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. **Biological Psychiatry**, v. 68, p. 140-147, 2010.
- LOPES, Aline Ester da Silva Cruz *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 137, n. 2, 2019.
- MARTINEZ-LACOBIA, Roberto *et al.* Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. **European Journal of Public Health**, v. 28, p. 955-961, oct. 2018.
- MESSAMORE, Erik *et al.* Polyunsaturated Fatty Acids and Recurrent Mood Disorders: Phenomenology, Mechanisms, and Clinical Application. **Prog Lipid Res**, v. 66, p. 1-13, apr. 2017.
- MILLER, Andrew H. Therapeutic Implications of Brain-Immune Interactions: Treatment in Translation. **Neuropsychopharmacology Reviews**, v. 42, p. 334-359, 2017.
- MISCHOUOLON, David *et al.* Omega-3 Fatty Acids in Psychiatry. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 36, p. 15-23, 2013.
- MOCKING, RJT. *et al.* Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. **Translational psychiatry**, v. 6, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872453/>>. Acesso em: 12 maio 2019.
- MUSCATELL, Kelly A. *et al.* Neural mechanisms linking social status and inflammatory responses to social stress. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 11, n. 6, p. 915-922, mar. 2016.
- OPIE, Rachele S. *et al.* Assessing healthy diet affordability in a cohort with major depressive disorders. **Journal of Public Health and Epidemiology**, v. 7, p. 159-169, may 2015.
- PARLETTA, Natalie *et al.* A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFI-MED). **Nutritional Neuroscience**, v. 22, p. 474-487, 2017.
- PSALTOPOULOU, Theodora *et al.* Mediterranean diet and stroke, cognitive impairment, depression: a meta-analysis. **Annals of neurology**, v. 74, p. 580-591, 2013.
- RUCKLIDGE, Julia J. *et al.* Broad-spectrum micronutrient formulas for the treatment of psychiatric symptoms: a systematic review. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 11, p.49-73, 2013.
- SANCHEZ-VILLEGAS *et al.* Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. **BMC Medicine**, 2013. Disponível em: . Acesso em: 2 jun. 2019.
- SARRIS, J. *et al.* Nutraceuticals for Major Depressive Disorder- More is Not Merrier: an 8-week double-blind, randomized, controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, nov, 2018. Disponível em: . Acesso em: 23 jun. 2019.
- SARRIS, J. *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. **Lan-**

- cet Psychiatry**, v. 2, p. 271-274, mar. 2015.
- SCHMIDT, Frank M. *Et al.* Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 7, p. 674-687, 2016.
- SCHWINGSHACK, L. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 24, p. 929-939, 2014.
- SUBLETTE, M. Elizabeth *et al.* Meta-analysis: Effects of Eicosapentaenoic Acid in Clinical Trials in Depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 72, n. 12, p. 1577-1584, dec. 2011.
- TOLKIEN, Katie *et al.* An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. **Clinical nutrition**, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418325408>>. Acesso em: 18 jul. 2019.
- TOUPS, M. Inflammation and Depression: the neuroimmune connection. **Current Treatment Options in Psychiatry**, v. 5, p. 452-458, dec. 2018.
- WORD HEALTH ORGANIZATION. **Access to and appropriate use of medicines for mental disorders**. 2017. Disponível em: . Acesso em: 01 ago. 2019.
- YALAGALA, Poorna *et al.* Dietary lysophosphatidylcholine-EPA enriches both EPA and DHA in the brain: Potential treatment for depression. **Journal of lipid research**, v. 60, p. 566-578, mar. 2019.

---

✉ Endereço para correspondência

**Vitoria Steffenello Avancini**

Rua Dr Florencio Ygartua, 271/sala 207

90430-010 – Porto Alegre/RS – Brasil

☎ (51) 99156-7498

✉ [vitoriaavancini@hotmail.com](mailto:vitoriaavancini@hotmail.com)

---

Recebido: 4/5/2020 – Aprovado: 26/7/2020