



ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

EFEITOS DO ÔMEGA-3 COMO TERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Arthur Peixoto de Lucena¹, Lara Vitória Evangelista de Araújo¹, Clara Laís Ferreira Soares¹,
Manuel de Souza Bandeira Segundo¹, Joyce Mirian Camelo Oliveira Dantas¹, Priscilla Nóbrega
Guedes¹, Milena Nunes Alves de Sousa²

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências científicas acerca da eficácia do ômega-3 como terapia complementar na redução da gravidade dos sintomas do TDM. **Método:** Realizou-se uma revisão sistemática baseada nas diretrizes PRISMA, com protocolo registrado no PROSPERO. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, LILACS, MEDLINE, PsycInfo e Scopus, utilizando o acrônimo PICO. Foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 e 2026, avaliados pelas ferramentas ROBIS e GRADE. **Resultados:** A maioria dos estudos demonstrou ausência de superioridade estatística do ômega-3 em relação ao placebo. Em adultos com comorbidades cardíacas e na população infantojuvenil, não houve melhora significativa na gravidade da depressão, anedonia ou suicidalidade. Além disso, o nutriente mostrou-se insuficiente para reduzir alterações inflamatórias relacionadas à neurogênese. **Conclusão:** O uso isolado do ômega-3 apresenta benefício limitado como terapia adjuvante no TDM, devido à complexidade fisiopatológica da doença e à participação de múltiplos mecanismos neuroinflamatórios e hormonais.

Descritores: Ácidos graxos insaturados; Depressão; Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: To analyze and synthesize scientific evidence regarding the efficacy of omega-3 as a complementary therapy in reducing symptom severity in patients with MDD. **Method:** A Systematic Review was conducted following the PRISMA guidelines, with the protocol registered in PROSPERO. The search was performed across PubMed, LILACS, MEDLINE, PsycInfo, and Scopus databases using the PICO acronym. Nine randomized clinical trials (RCTs) published between 2016 and 2026 were included, with quality assessed by the ROBIS and GRADE tools. **Results:** The findings indicate that omega-3 frequently lacks statistical superiority compared to placebo. In adults with cardiac comorbidities or in the child and adolescent population, the intervention did not outperform the placebo in reducing depression severity, anhedonia, or suicidality rates. Biologically, the nutrient was insufficient to mitigate the reduction in neurogenesis induced by inflammatory cytokines. **Conclusion:** It is concluded that the isolated modulation of fatty acids is insufficient to reverse consolidated depressive states. The pathophysiological complexity of MDD, involving hormonal axes and severe neuronal inflammation, limits the therapeutic benefit of omega-3 as an adjuvant.

Keywords: Fatty Acids; Unsaturated; Depression; Therapeutics.

¹Estudante de Medicina no Centro Universitário de Patos. E-mail: arthurlucena@med.fiponline.edu.br. ORCID: [0009-0005-9141-8131](https://orcid.org/0009-0005-9141-8131)

² Doutora e Pós-Doutora em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br. ORCID: [0000-0001-8327-9147](https://orcid.org/0000-0001-8327-9147)

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição clássica do grupo dos transtornos depressivos. 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. O diagnóstico baseado em um único episódio é possível, embora o transtorno seja recorrente na maioria dos casos (American Psychiatric Association, 2014).

Apesar do humor deprimido ser base da sintomatologia, outros sintomas se fazem presentes trazendo para os dias do doente trazendo para o cotidiano do paciente uma constelação de manifestações que extrapolam a esfera afetiva. Destacam-se as alterações psicomotoras, que variam do retardo à agitação, e a anestesia emocional (embotamento), onde o indivíduo relata uma incapacidade de sentir tanto prazer quanto dor. No âmbito físico, a fadiga crônica (adinamia) e as queixas somáticas atípicas, como dores musculares difusas e distúrbios gastrointestinais, frequentemente mascaram o quadro psiquiátrico. Além disso, sintomas menos óbvios, como a indecisão paralisante e o prejuízo cognitivo, manifestado por déficits de memória operacional e atenção sustentada, comprometem severamente a funcionalidade laboral e social, persistindo muitas vezes mesmo após a melhora do humor (Manarelli *et al.*, 2025).

O protocolo terapêutico convencional para o TDM integra intervenções psicoterapêuticas e farmacológicas. Dentre estas, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) consolidaram-se como primeira linha de escolha, em virtude de sua eficácia clínica e de um perfil de segurança e tolerabilidade favorável quando comparado a classes mais antigas (Lopes *et al.*, 2024).

A natureza multissistêmica do TDM impõe limites ao sucesso das abordagens convencionais, uma vez que a farmacoterapia e a psicoterapia evitam menos da metade da carga total da doença (Marx *et al.*, 2017). Diante desse cenário, torna-se imperativa a implementação de estratégias de potencialização que considerem as diversas vias biológicas envolvidas, como a inflamação, o estresse oxidativo e a neuroplasticidade. Nesse contexto, o uso adjunto de nutracêuticos ganha destaque, sendo a suplementação de ômega-3 uma das intervenções mais promissoras para modular esses processos na tentativa de aprimorar os resultados clínicos no tratamento desse público.

Nesse cenário, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) da série ômega-3, notadamente os ácidos eicosapentaenoicos (EPA) e docosahexaenoico (DHA), consolidam-se como alvos de crescente investigação frente às limitações do manejo convencional do TDM.

Embora a farmacoterapia baseada em monoaminas seja o padrão-ouro, uma parcela significativa de pacientes permanece com sintomas residuais incapacitantes, como déficits cognitivos, fadiga e dor somática, que sugerem a persistência de vias fisiopatológicas não resolvidas. Assim, a potencial aplicação do ômega-3 como estratégia adjuvante fundamenta-se na existência de mecanismos pleiotrópicos: enquanto se atribui ao DHA um papel nas membranas e na sinalização sináptica, processos essenciais para a recuperação cognitiva, o EPA é investigado por sua atuação como precursor de mediadores na modulação da cascata inflamatória, frequentemente exacerbada no TDM (Oliveira; Carvalho, 2026).

Assim, justifica-se a investigação do ômega-3 como uma via para abordar domínios sintomáticos negligenciados pela terapia isolada, buscando compreender seu impacto na regulação do estresse biológico e na preservação da integridade neurofuncional. Ademais, na literatura vigente há uma carência de sínteses rigorosas que avaliem criticamente a eficácia do uso do ômega-3 como adjuvante na redução da gravidade dos sintomas depressivos em pacientes com TDM comparado à terapia tradicional. Torna-se necessário, portanto, o estabelecimento de um panorama consolidado que fundamente a prática clínica baseada em evidências e direcione o escopo de futuras investigações na área da psiquiatria nutricional.

O presente trabalho tem como objetivo analisar e sintetizar a evidência científica disponível acerca dos efeitos do ômega-3 como estratégia adjuvante no manejo do TDM.

2. MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática, utilizando ensaios clínicos randomizados (ECRs). É uma metodologia que visa coligir todas as evidências empíricas que atendam a critérios de elegibilidade pré-especificados para responder a uma pergunta de investigação bem definida, utilizando métodos explícitos para minimizar vieses (Donato; Donato, 2019). A filtragem dos dados seguiu as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para assegurar a confiabilidade dos resultados (Page *et al.*, 2020). Como etapa essencial para garantir a consistência e a integridade do processo, o protocolo desta revisão foi registrado prospectivamente na base de dados *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o endereço CRD420261370600, <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261370600>, o que permite evitar a duplicação de esforços e aumentar a visibilidade da análise.

Diante disso, a questão de pesquisa foi elaborada com base na estrutura do acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Controle, *Outcomes*). Nessa perspectiva, a pergunta estruturada foi: “Para pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior, o uso de ômega-3 como terapia

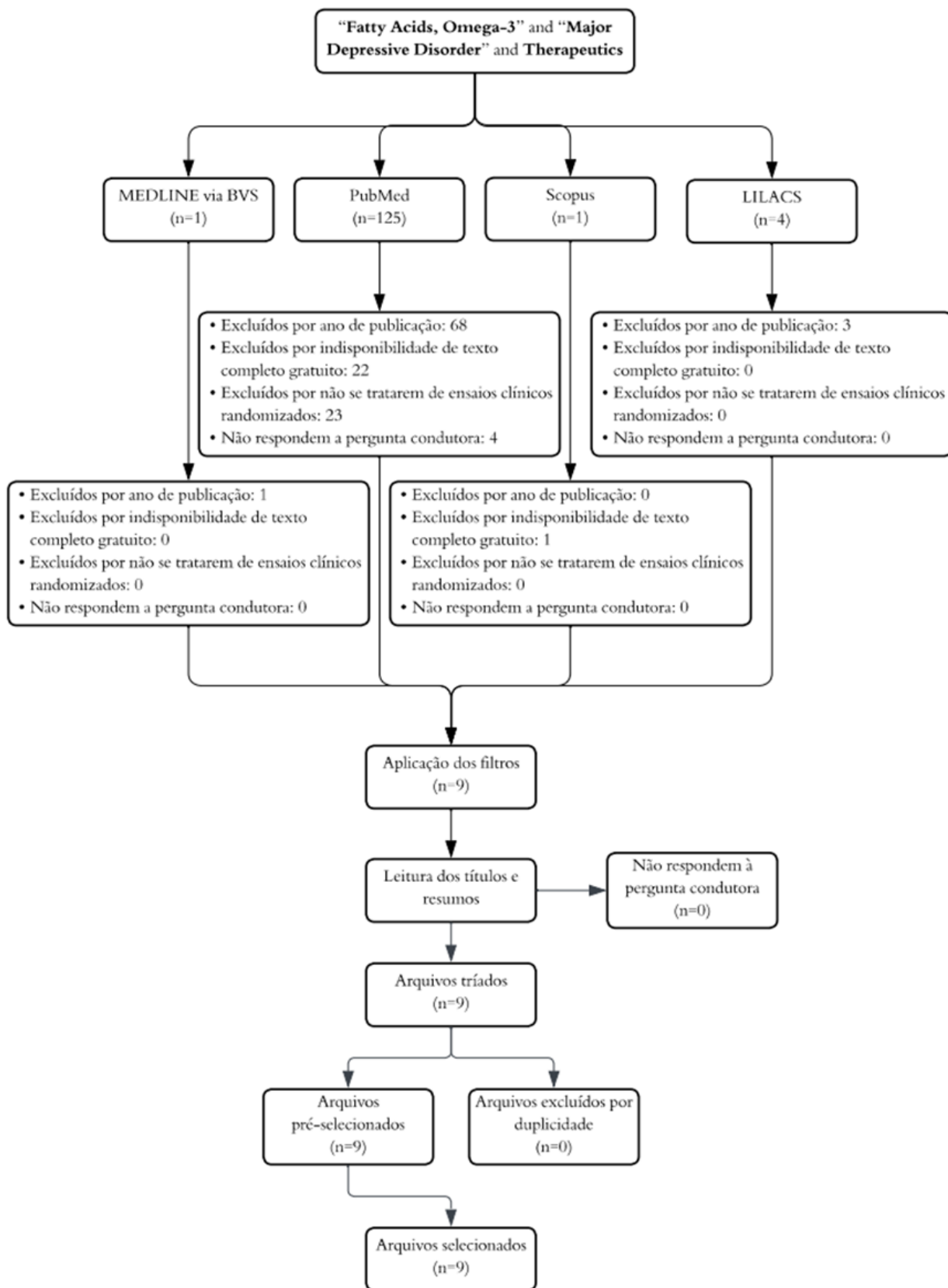
adjuvante, comparado ao tratamento padrão isolado, promove melhoria na resposta clínica?” Nesse contexto, os elementos do PICO foram estabelecidos como: P - Pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior; I - Uso de ômega-3 como terapia adjuvante; C - Tratamento padrão isolado; O - Melhoria na resposta clínica.

A busca bibliográfica dos artigos foi realizada em cinco bases de dados: *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (NIH/NLM - PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Psychology Information* (PsycInfo) e Scopus. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e o operador booleano adequados para a pesquisa, incluindo: "Omega-3 Fatty Acids" AND "Major Depressive Disorder" AND Therapeutics.

Os critérios de inclusão adotados contemplaram ensaios clínicos randomizados publicados entre os anos de 2016 e 2026, disponíveis na íntegra e de forma gratuita, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos estudos duplicados, revisões de literatura, protocolos de pesquisa e aqueles que não respondiam diretamente à questão PICO estabelecida.

Na etapa inicial de busca, foram identificadas 132 publicações nas diferentes bases de dados consultadas, sendo 125 provenientes da PubMed, 4 da LILACS, 2 da MEDLINE via BVS, nenhuma da PsycInfo e 1 da Scopus. Esse levantamento inicial contemplou todos os estudos encontrados antes da aplicação dos critérios de elegibilidade. Em seguida, procedeu-se à triagem dos artigos aos pares e às cegas, com base nos critérios de inclusão previamente estabelecidos, o que resultou na seleção de 24 estudos potencialmente relevantes para leitura na íntegra. Após essa análise, foram removidos os estudos que não respondiam à pergunta PICO e/ou não atendiam ao objetivo da pesquisa. Ao final desse processo de seleção, obteve-se uma amostra final composta por 9 estudos, considerados elegíveis e relevantes, os quais foram incluídos para a análise final da revisão.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, empregou-se a ferramenta RoB 2 (*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials*), instrumento desenvolvido especificamente para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados. A aplicação da ferramenta foi realizada de forma pareada, independente e às cegas, contemplando os domínios críticos previstos pelo instrumento, incluindo o processo de randomização, os desvios em relação às intervenções pretendidas, a ocorrência de dados ausentes nos desfechos, a mensuração dos desfechos e a seleção dos resultados reportados. Diferentemente de escalas baseadas em pontuação numérica, a RoB 2 utiliza perguntas de sinalização para subsidiar o julgamento do risco de viés em cada domínio, permitindo classificar os estudos quanto ao baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés, de forma rigorosa, padronizada e transparente (Minozzi *et al.*, 2020).

Já para avaliação da qualidade metodológica, empregou-se o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Considerando que a amostra é composta integralmente por ECRs, as evidências são inicialmente classificadas como de alta qualidade (4 pontos). Essa pontuação inicial está sujeita a reajustes criteriosos, a pontuação pode ser reduzida em 1 ou 2 pontos caso sejam identificados riscos de viés, imprecisões ou inconsistências nos achados. Por outro lado, podem ser adicionados pontos se houver fatores que contribuem para o aumento da confiança na evidência, como uma grande magnitude de efeito (Xie e Machado, 2021).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização dos estudos selecionados, detalhada no Quadro 1, revela uma produção científica internacional e eminentemente contemporânea, com publicações concentradas no intervalo entre 2018 e 2024 (n=100%). Em relação aos países de origem e ao escopo das pesquisas, observa-se o predomínio de estudos desenvolvidos nos Estados Unidos (n=55,6%), acompanhados por contribuições relevantes da Suíça (n=33,3%) e do Reino Unido (n=11,1%), todos veiculados em língua inglesa. Notadamente, a publicação desses trabalhos em periódicos de alto impacto — como *Molecular Psychiatry* (n=11,1%), *The Journal of Clinical Psychiatry* (n=11,1%), *JAMA Network Open* (n=11,1%) e *JACC: Heart Failure* (n=11,1%) — ratifica o interesse multidisciplinar e a relevância acadêmica de investigar as propriedades pleiotrópicas do ômega-3 no manejo do Transtorno Depressivo Maior.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a revisão sistemática.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico
Berger et al. (2022)	ω -3 Fatty Acids in Pediatric Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	Inglês, Estados Unidos	JAMA Network Open
Borsini et al. (2021)	Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis.	Inglês, Reino Unido	Molecular psychiatry
Carney et al. (2019)	A Randomized Placebo-Controlled Trial of Omega-3 and Sertraline in Depressed Patients with or At Risk for Coronary Heart Disease	Inglês, Estados Unidos	The Journal of clinical psychiatry
Gabbay et al. (2018)	A double-blind placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids as a monotherapy for adolescent depression	Inglês, Estados Unidos.	The Journal of clinical psychiatry
Guu et al. (2019)	International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder	Inglês, Suíça	Psychother psychosom
Jiang et al. (2018)	Long-chain omega-3 fatty acid supplements in depressed heart failure patients: results of the OCEAN trial	Inglês, Estados Unidos	JACC: Heart Failure
Lamon-Fava et al. (2023)	Clinical response to EPA supplementation in patients with major depressive disorder is associated with higher plasma concentrations of pro-resolving lipid mediators	Inglês, Estados Unidos.	Neuropsychopharmacology
Walther et al. (2025)	Major depressive disorder in children and adolescents is associated with reduced hair cortisol and anandamide (AEA): cross-sectional and longitudinal evidence from a large randomized clinical trial	Inglês, Suíça	Translational psychiatry
Wu et al. (2024)	The Efficacy of Omega-3 Fatty Acids as the Monotherapy for Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study	Inglês, Suíça	Nutrients

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

A análise dos desfechos terapêuticos e perfis de segurança revela que a suplementação de ômega-3 não apresentou superioridade estatística em relação ao placebo no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM) em diferentes subpopulações. Em pacientes adultos com doenças cardíacas crônicas, o uso isolado de ácido eicosapentaenoico (EPA) ou combinações de óleo de peixe não resultou em redução significativa nos escores das escalas HAM-D e BDI-II após períodos de 10 a 12 semanas. Adicionalmente, registrou-se taxa de resposta ao placebo de 40% em pacientes obesos com inflamação de baixo grau.

Na população infantojuvenil, ensaios com duração de 36 semanas e estudos focados em monoterapia demonstraram que a suplementação de ômega-3 não superou o placebo na redução da gravidade da depressão, da anedonia ou da irritabilidade, e não alterou as taxas de suicidalidade. Os dados de Walther et al. (2025) apontam que a gravidade dos sintomas nessa faixa etária correlacionou-se com biomarcadores como a redução de cortisol e anandamida (AEA), sem associação direta com os níveis séricos de ácidos graxos. Complementarmente, os dados de Berger et al. (2022) confirmaram a ausência de eficácia clínica significativa da intervenção com ômega-3 como terapia adjuvante em pacientes jovens com TDM.

Sob a perspectiva biológica, Borsini et al. (2021) observaram em modelos celulares que o EPA e o ácido docosahexaenoico (DHA) não reverteram a redução da neurogênese ou o aumento do apoptose induzido pelas citocinas inflamatórias IL-6 e IFN- α , embora tenham demonstrado elevação nos níveis de BDNF e inibição do NF κ B em ambiente laboratorial.

Em relação à segurança e tolerabilidade, os estudos relataram eventos adversos clínicos como desconforto gastrointestinal e náuseas. No âmbito laboratorial, foram registradas alterações que incluem o prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) e elevações discretas nos níveis de glicemia e de LDL.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores/ ano	Tipo de estudo	População/ grupos	Intervenção	Tempo	Desfechos negativos
Berger <i>et al.</i> (2022)	Ensaio Clínico Randomizado	257 jovens (8 a 18 anos) com transtorno depressivo maior (TDM) moderado a grave	1,5 g/dia de ômega-3 (1g EPA + 0,5g DHA) ou placebo, associados à psicoterapia padrão	36 semanas	Ômega-3 não superou o placebo na redução dos sintomas, taxas de resposta ou remissão. Não houve redução no uso de antidepressivos ou na

					suicidalidade. Eventos adversos graves, como tentativas de suicídio, ocorreram em ambos os grupos sem relação causal com a intervenção
Borsini <i>et al.</i> (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	22 pacientes adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM) (critérios DSM-IV), que apresentavam gravidade moderada a alta (escore inicial ≥ 18 na escala HAM-D). Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 11 pessoas: Grupo EPA e Grupo DHA.	Administração diária de 3,0 g de EPA ou 1,4 g de DHA.	12 semanas.	Limitações do EPA: Não evitou a redução da neurogênese (células Map2+) induzida por IL6, nem o aumento da apoptose (células CC3+) causado por IFN- α . Limitações do DHA: Não foi capaz de prevenir o aumento da apoptose induzido especificamente pela citocina IL6.
Carney <i>et al.</i> (2019)	Ensaio Clínico Randomizado	144 pacientes com transtorno depressivo maior e com (ou em alto risco para) doença arterial coronariana (DAC).	50 mg/dia de sertralina associados a 2 g/dia de EPA ou placebo (óleo de milho).	10 semanas	EPA não superou o placebo na redução dos sintomas depressivos ou ansiedade. Sintomas gastrointestinais e neurológicos foram comuns. Três desistências no grupo EPA por intolerância gástrica grave.
Gabbay <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado	51 adolescentes (12 a 19 anos) com Transtorno Depressivo Maior (TDM); 48 iniciaram o tratamento: 21 no grupo ômega-3 e 27 no grupo placebo	Monoterapia com ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA na proporção 2:1), com dose inicial de 1,2 g/dia e máxima de 3,6 g/dia	10 semanas	O ômega-3 não foi superior ao placebo na redução da gravidade da depressão, anedonia, irritabilidade ou suicidalidade
Guu <i>et al.</i> (2019)	Ensaio Clínico Randomizado	Painel de especialistas (diretrizes voltadas para pacientes com TDM).	Consenso (Delphi) para uso clínico de ômega-3 (EPA/DHA) no tratamento da depressão.	Mínimo de 8 semanas.	Sintomas gastrointestinais (náusea, gosto de peixe) e dermatológicos leves. Pequenas

					alterações em biomarcadores (aumento de LDL e glicemia; queda de hemoglobina), geralmente sem gravidade clínica.
Jiang <i>et al.</i> (2018)	Ensaio Clínico Randomizado	108 pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica (CHF) e transtorno depressivo maior (MDD).	Três grupos (1:1:1): 2g de óleo de peixe (400/200 EPA/DHA); 2g de EPA quase puro; ou placebo (óleo de milho)	12 semanas	Não houve diferenças significativas entre os grupos nas medidas gerais de depressão (HAM-D e BDI-II). Foram relatados efeitos colaterais como odor de peixe, náuseas, desconforto gastrointestinal, diarreia e erupções cutâneas. Ocorreu uma morte durante o estudo.
Lamon-Fava <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado	61 pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) não psicótico, índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m ² e inflamação crônica de baixo grau (hs-CRP ≥ 3 µg/mL)	Suplementação de EPA (ácido eicosapentaenoico) em quatro braços: 1 g/dia, 2 g/dia, 4 g/dia ou placebo (óleo de soja). As cápsulas de EPA continham uma proporção de EPA para DHA de 3,9:1	12 semanas	O estudo menciona uma alta taxa de resposta ao placebo (40%) e a presença de não-respondedores (pacientes que não atingiram a redução de ≥ 50% na escala de depressão IDS-C30) em todos os grupos de dose

Walther <i>et al.</i> (2025)	Ensaio Clínico Randomizado	Um total de 237 crianças e adolescentes (8 a 17 anos), divididos em 110 casos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) de gravidade moderada a alta e 127 controles saudáveis.	Os participantes com TDM foram aleatorizados para receber suplementação de ácidos graxos ômega- 3 (43,6%) ou placebo (56,4%). Todos os pacientes foram tratados conforme as diretrizes S3 para depressão.	36 semanas	O desfecho negativo mais resumido do estudo é que crianças e adolescentes com depressão apresentam níveis reduzidos de cortisol e anandamida (AEA) no cabelo em comparação a jovens saudáveis. Além disso, existe uma relação inversa: quanto menores os níveis de cortisol, mais graves tendem a ser os sintomas depressivos ao longo do tempo. Outrossim, embora o uso do ômega-3 nestes pacientes tenha como objetivo biológico restaurar a fluidez das membranas e, teoricamente, facilitar a sinalização neuroquímica e hormonal, os resultados clínicos recentes trazem ressalvas importantes.
---------------------------------	-------------------------------	---	--	---------------	---

Wu <i>et al.</i> (2024)	Ensaio Clínico Randomizado	60 adultos (18- 65 anos) com transtorno depressivo maior (TDM)	3,2 g/dia de ômega-3 (2,1 g EPA + 1,1 g DHA) como monoterapia ou placebo (óleo de soja)	12 semanas	Não houve diferença significativa nas taxas de remissão e de resposta clínica entre os grupos. Houve quatro desistências no grupo intervenção, sendo uma por risco de suicídio e três por má adesão. Observou-se aumento no nível de TTPA (marcador de coagulação), embora sem prejuízo clínico relatado.
----------------------------	-------------------------------	--	---	---------------	---

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

A avaliação do risco de viés, detalhada no Quadro 3, conduzida por meio da ferramenta RoB 2, demonstrou que a maioria dos estudos selecionados apresenta um rigor metodológico satisfatório para embasar as evidências desta revisão. No que tange ao domínio do processo de randomização, observou-se predominância de baixo risco de viés, refletindo o uso adequado de métodos de ocultação da alocação. Quanto aos desvios de intervenções pretendidas, a maior parte dos estudos também manteve baixo risco de viés, favorecida pela adoção de delineamentos duplo-cegos e controlados por placebo, os quais minimizar interferências relacionadas ao conhecimento da intervenção por participantes e pesquisadores.

Em relação aos dados ausentes de desfechos, predominou baixo risco de viés, indicando adequada condução e acompanhamento dos participantes ao longo das intervenções. Entretanto, alguns estudos apresentaram “algumas preocupações” devido à perdas amostrais clinicamente relevantes, especialmente por intolerância gástrica grave à suplementação de EPA e riscos de segurança.

E os de mensuração do desfecho e seleção dos resultados relatados todos obtiveram classificação de baixo risco. Esses ensaios utilizaram instrumentos validados e padronizados internacionalmente para avaliar a gravidade depressiva, como as escalas HAM-D, BDI-II, CDRS-R e IDS-C30, e relataram seus resultados de forma condizente com os protocolos e objetivos previamente estabelecidos.

Quadro 3: Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados nesta pesquisa conforme escala de RoB-2.

Autores/ Ano	D1: Viés decorrente do processo de randomização	D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	D3: Viés devido a dados faltantes do desfecho	D4: Viés na mensuração do desfecho	D5: Viés na seleção dos resultados relatados	Classificação Global
Berger <i>et al.</i> (2022)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Borsini <i>et al.</i> (2021)	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações
Carney <i>et al.</i> (2019)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações
Gabbay <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Guu <i>et al.</i> (2019)	Alto risco	Alto risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Jiang <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Lamon-Fava <i>et al.</i> (2023)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Walther <i>et al.</i> (2025)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Wu <i>et al.</i> (2024)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados nesta pesquisa conforme escala de RoB-2.

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Berger et al. (2022)	+	+	+	+	+	+	Low risk
Borsini et al. (2021)	!	+	+	+	+	!	Some concerns
Carney et al. (2019)	+	+	!	+	+	!	High risk
Gabbay et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	
Gul et al. (2019)	-	-	!	+	+	-	D1 Randomisation process
Jiang et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Lamon-Fava et al. (2023)	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Walter et al. (2025)	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Wu et al. (2024)	+	+	!	+	+	!	D5 Selection of the reported result

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Para avaliar a qualidade dos artigos incluídos no estudo, utilizou-se o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que analisa fatores relacionados à qualidade da evidência e à força das recomendações em saúde. Como os estudos avaliados são predominantemente ensaios clínicos randomizados (ECRs), estes iniciam com classificação de evidência alta, podendo sofrer rebaixamento conforme limitações metodológicas, inconsistência dos resultados, imprecisão, vieses ou presença de fatores confundidores, além de poderem ser mantidos ou reforçados diante de magnitude de efeito relevante, conforme demonstrado na tabela a seguir. O sistema classifica a confiança nos achados em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa, auxiliando na interpretação clínica dos resultados.

O quadro 4 apresenta a classificação dos estudos segundo os critérios do sistema GRADE. Observa-se que 11,1% dos estudos obtiveram classificação alta (n=1), demonstrando maior robustez metodológica e consistência dos achados. A maior parte dos artigos apresentou classificação moderada (44,4%; n=4), incluindo também estudos classificados como moderada/alta e baixa a moderada, refletindo qualidade metodológica intermediária. Além disso, 22,2% dos trabalhos foram classificados como baixa (n=2), principalmente devido às limitações como amostras reduzidas, altas taxas de abandono, efeito placebo elevado e restrições metodológicas.

Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa conforme escala do sistema GRADE - fatores relacionados ao aumento da evidência

Autores/Autor	Grande Magnitude do Efeito	Grande dose-resposta	Confundidores ou vieses que reduziria o efeito encontrado	Nível de evidência de acordo com os critérios do sistema GRADE
Berger <i>et al.</i> (2022)	Não. As trajetórias de sintomas depressivos foram similares entre os grupos	Não evidenciado. Doses estratificadas por idade não mostraram gradiente de eficácia superior	Alta taxa de abandono (168 de 257) e uso de medicação antidepressiva de resgate	Moderada/Alta
Borsini <i>et al.</i> (2021)	Sim. Demonstrou redução significativa no HAM-D (ex: EPA de 25,7 para 9,3) com grandes tamanhos de efeito (Cohen's d = 0,73–0,75)	Não avaliado clinicamente. O estudo comparou doses fixas de EPA (3g) e DHA (1,4g) para validar mecanismos moleculares	Tamanho amostral reduzido (n=22) e ausência de um braço placebo no componente clínico, sendo um estudo majoritariamente <i>in vitro</i>	Baixa a Moderada
Carney <i>et al.</i> (2019)	Não. Não houve diferença significativa entre o EPA (2g/dia) e o placebo no tratamento da depressão (p=0,22).	Não avaliado. O estudo utilizou apenas uma dose fixa de EPA	Alta taxa de melhoria espontânea ou efeito placebo em ambos os braços do estudo	Moderada.
Gabbay <i>et al.</i> (2018)	Não. O ômega-3 não foi superior ao placebo em adolescentes (p=0,63)	Não evidenciado. Embora doses variadas tenham sido usadas, não houve gradiente de resposta claro	Amostra pequena e alta resposta ao placebo no grupo controle	Baixa
Guu <i>et al.</i> (2019)	Sim. Relata que o efeito é maior em pacientes com diagnóstico clínico formal (DSM) em comparação com sintomas leves (tamanhos de efeito de 0,23 a 0,56)	Sim. Recomenda que a eficácia é maior com razões de EPA/DHA > 2:1 e doses de 1–2g de EPA líquido	Falhas metodológicas em metanálises anteriores, como inclusão de estudos que usavam "comer peixe" como intervenção ou diagnósticos por questionários autorreferidos	Alta

Jiang <i>et al.</i> (2018)	Não. Sem diferença significativa nas medidas globais de depressão entre ômega-3 e placebo	Não observado. Não houve diferença entre as duas formulações de ômega-3 testadas	Estudo piloto com baixo poder estatístico para detectar efeitos clínicos pequenos	Baixa
Lamon-Fava <i>et al.</i> (2023)	Sim. Observou-se uma taxa de resposta de 64% no grupo de 4g/dia contra 40% no placebo	Sim. Identificou-se que a dose de 4g/dia foi mais eficaz que as de 1g e 2g	Trata-se de uma análise secundária com amostra reduzida por subgrupo, o que pode enviesar os resultados	Moderada
Walther <i>et al.</i> (2025)	Não. O estudo foca em biomarcadores e não encontrou efeito da suplementação de ômega-3 nos níveis de cortisol ou anandamida em comparação ao placebo	Não avaliado. O foco foi na trajetória longitudinal de biomarcadores (cortisol e AEA) sob uma intervenção padronizada	Comorbidades (TDAH, ansiedade), uso prévio de psicoterapia/medicação e a faixa etária restrita (8-17 anos) que limita a generalização	Moderada
Wu <i>et al.</i> (2024)	Sim. Demonstrou redução significativa na escala de depressão HRSD comparado ao placebo (p=0,014)	Não avaliado. Foco na eficácia da monoterapia com dose única	Tamanho amostral pequeno (n=60) e natureza de estudo piloto	Moderada

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

No quadro 5, levou-se em consideração os fatores que reduzem o nível de evidência, especialmente em ensaios clínicos randomizados (ECRs), os quais se dividem em cinco categorias e mantêm a classificação variando de muito baixo a alto. Com relação às limitações metodológicas, 88,9% dos artigos (n=8) apresentaram algum tipo de limitação, incluindo alta taxa de abandono, estudos piloto, amostras reduzidas, desenho monocêntrico, análise secundária de dados e impossibilidade de isolar completamente os efeitos da intervenção.

Entre as inconsistências, 88,9% dos trabalhos (n=8) não registraram inconsistência nos resultados, indicando relativa homogeneidade entre os achados. Apenas 11,1% dos artigos (n=1) relataram inconsistência, associada a resultados conflitantes em casos de depressão leve. Quanto à evidência indireta, 100% dos estudos (n=9) apresentaram algum grau de evidência indireta, principalmente por populações muito específicas, como adolescentes, pacientes com insuficiência cardíaca, doença coronariana ou amostras restritas a contextos clínicos particulares.

Com relação à imprecisão, 55,6% dos artigos (n=5) demonstraram baixa imprecisão, devido a amostras consideradas adequadas ou planejamento estatístico robusto. Em contrapartida, 44,4% dos estudos (n=4) apresentaram maior imprecisão, associada principalmente ao tamanho amostral reduzido e consequente menor poder estatístico. Ademais, o grupo predominante, correspondente a 77,8% da amostra (n=7), não apresentou viés de publicação detectado, enquanto 11,1% (n=1) apontaram evidência de viés de publicação e 11,1% (n=1) foram classificados como risco geral para a área de pesquisa.

Por fim, o padrão geral de qualidade mostrou predominância de evidências moderadas e altas. Cerca de 44,4% dos estudos (n=4) foram classificados como alta qualidade, 33,3% (n=3) como moderada, enquanto 22,2% (n=2) apresentaram qualidade baixa, principalmente em razão de imprecisão amostral e limitações inerentes ao desenho piloto.

Quadro 5: Avaliação da qualidade dos estudos - fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência (GRADE)

Autores/Ano	Limitações Metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade (GRADE)
Berger <i>et al.</i> (2022)	Permissão de uso de antidepressivos concomitantes pode mascarar o efeito isolado.	Não observada no desenho.	População pediátrica específica (8-17 anos).	Planejado para N=220 para garantir poder estatístico.	Citado como risco geral para a área de pesquisa.	Alta
Borsini <i>et al.</i> (2021)	Componente clínico muito pequeno; foco majoritário em experimentos <i>in vitro</i> .	Não observada.	Grande parte dos dados vem de culturas celulares, não de pacientes.	Sim. Apenas 22 pacientes no braço clínico.	Não detectado.	Muito Baixa
Carney <i>et al.</i> (2019)	Alta taxa de resposta ao placebo (melhora significativa em ambos os grupos).	Não observada.	População muito específica (pacientes com doença coronariana).	Não (N=144, estudo bem dimensionado).	Não detectado.	Alta
Gabbay <i>et al.</i> (2018)	Alta resposta ao placebo e curta duração (10	Não observada.	Focado apenas em adolescentes.	Sim. Amostra reduzida (N=48), diminuindo o poder	Não detectado.	Baixa

	semanas).			estatístico.		
Guu <i>et al.</i> (2019)	Falhas em metanálises citadas, como diagnósticos autorreferidos em estudos primários.	Relata resultados conflitantes em casos de depressão leve.	Baseado em revisões de estudos diversos (evidência de Nível 1 e 2).	Dependente da variabilidade dos CIs nas metanálises revisadas.	Sim. Aponta evidências de viés de publicação na literatura geral de ômega-3.	Alta
Jiang <i>et al.</i> (2018)	Estudo piloto; pacientes podem ter "adivinhado" a alocação devido ao odor de peixe.	Não observada.	População restrita a pacientes com insuficiência cardíaca crônica.	Sim. Baixo poder para detectar efeitos clínicos pequenos (N=108).	Não detectado.	Baixa
Lamon-Fava <i>et al.</i> (2023)	Trata-se de uma análise secundária de dados de um ensaio anterior.	Não observada.	Uso de marcadores biológicos (mediadores lipídicos) como desfecho substituto.	Sim. Tamanho amostral pequeno por subgrupo (N=45).	Não detectado.	Moderada
Walther <i>et al.</i> (2025)	Alta taxa de abandono/perda de seguimento (168 de 257).	Não observada.	Foco em biomarcadores (cortisol e anandamida) em vez de apenas escalas clínicas.	Não (N=257, amostra total robusta).	Não detectado.	Moderada
Wu <i>et al.</i> (2024)	Estudo piloto monocêntrico.	Não observada.	Monoterapia em uma população taiwanesa específica.	Sim. Tamanho amostral limitado (N=60).	Não detectado.	Moderada

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

4. DISCUSSÃO

O uso do ômega-3 como adjuvante no tratamento do TDM fundamenta-se na tese de que a depressão gera estresse oxidativo que aumenta a inflamação, e a inflamação, por sua vez, altera o cérebro para manter o estado depressivo, ou seja, caracteriza a depressão como um estado de inflamação sistêmica de baixa intensidade. Com isso, a ação antioxidante e seu efeito na redução de

citocinas pró-inflamatórias e na síntese de mediadores de resolução (*resolvins*), poderiam ser capazes de interromper a manutenção desse quadro, conforme discutido por Serhan (2005).

Apesar disso, Borsini *et al* (2021) discutiram acerca do uso diário de doses significativas de EPA ou DHA, dois dos principais tipos de ômega 3- todavia, os autores constataram que mesmo em doses sistemáticas a neurogênese (células Map2+) induzida por IL 6 não foi reduzida, nem o aumento da apoptose (células CC3+) causado por IFN- α . Além disso, o estudo pesquisou especificamente o papel do DHA, e relatou que este não foi capaz de prevenir o aumento da apoptose induzido especificamente pela citocina IL6. Em outros termos, os achados demonstram que, mesmo com doses importantes de ácidos graxos, há persistência do estado inflamatório e da neurotoxicidade. Assim, é possível aferir que a suplementação proposta apresenta limitações na interrupção do ciclo de feedback inflamatório que sustenta o quadro depressivo em modelos de estresse imunológico (Su *et al.*, 2014).

À vista disso, fundamenta-se a hipótese da plausibilidade do ômega-3 para amenizar quadros depressivos. Todavia, a maioria dos estudos em pauta apresenta evidências contrárias às ideias estabelecidas, seja pela ausência de efeitos superiores ou pela predominância de efeitos adversos variados decorrentes da suplementação lipídica. Berger *et al.* (2017) demonstraram que o uso de ômega-3, mesmo quando associado ao DHA e à psicoterapia padrão, não foi capaz de superar os efeitos do placebo na redução dos sintomas ou na taxa de remissão. Da mesma forma, Lamon-Fava *et al.* (2023) observaram uma taxa de resposta ao placebo de 40%, o que reiterou a falta de superioridade da intervenção com ômega-3 sobre o placebo na mitigação dos sintomas depressivos.

Tal desfecho encontra evidências no questionamento da Hipótese das Monoaminas, discutido por Moncrieff *et al.* (2023), que demonstraram a ausência de evidências convincentes de que a depressão seja causada por baixos níveis ou atividade reduzida de serotonina. Nesse contexto, as hipóteses que sustentam que o aumento na fluidez das membranas neuronais resultaria em benefício terapêutico perdem força, uma vez que a base neuroquímica que deveriam otimizar é colocada em xeque (Figueiredo, 2009).

Outro fator determinante para a falha terapêutica na suplementação com ácidos graxos poli-insaturados é a incidência significativa de efeitos adversos durante o tratamento. Essa limitação torna-se evidente nos achados de Carney *et al.* (2019), nos quais foi reportada uma alta prevalência de efeitos gastrointestinais, tais como náuseas e regurgitações com sabor residual de peixe, além da constatação de sintomas neurológicos adversos. Em consonância com tais achados, Wu *et al.* (2024)

relatarem desistências motivadas pelo risco de suicídio, o que reforça a eficácia limitada da suplementação no manejo dos sintomas depressivos. Essa insuficiência terapêutica é corroborada pela ausência de diferenças significativas nas taxas de remissão entre os grupos clínicos analisados.

Por esse motivo, pacientes de um dos grupos do estudo optaram pela desistência após apresentarem intolerância gástrica grave. Em adição a isso, Guu *et al* (2019) encontraram os mesmos achados supracitados e, em adição a isso, constataram reações dermatológicas leves e alterações em biomarcadores, como o aumento de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e da glicemia. Adicionalmente, verificou-se o declínio da hemoglobina em pacientes específicos e um aumento no Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), embora tais achados laboratoriais não tenham apresentado repercussões clínicas imediatas, essas variações demonstram a potencialidade da suplementação de causar alterações em nível metabólico e hematológico sistêmico (Araujo *et al.*, 2011; Naeni *et al.*, 2020; Wu *et al*, 2024).

Ademais, os ácidos graxos poli-insaturados exercem um papel crucial na modulação da fluidez das membranas neuronais. Essa dinâmica é particularmente relevante quando contrastada com a principal tese de Schildkraut: a Hipótese das Monoaminas, que possui umas das principais etiopatogênias dos transtornos depressivos. Essa tese atribui a depressão a um déficit de neurotransmissores na fenda sináptica. Uma membrana menos fluida pode comprometer a conformação espacial e a mobilidade lateral de receptores transmembranares, como os de serotonina e dopamina. Consequentemente, mesmo na presença de níveis adequados de monoaminas, a sinalização intracelular torna-se ineficiente devido à dificuldade de acoplamento entre o neurotransmissor e seu receptor 'estaticamente' impedido pela rigidez da membrana. Esse fenômeno cria uma resistência biológica que pode não apenas agravar os sintomas depressivos, como também limitar a eficácia terapêutica dos antidepressivos convencionais (Araújo, 2011).

Os achados de Walther *et al.* (2025) desafiam a visão clássica da psiquiatria biológica, que tradicionalmente associa estados depressivos à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e ao consequente hipercortisolismo. Em pacientes pediátricos registrou-se o oposto: níveis reduzidos de cortisol e anandamida (AEA) capilares, sugerindo uma "exaustão" ou *downregulation* do sistema após estresse prolongado. Essa escassez de sinalizadores biológicos torna a fluidez da membrana celular crítica, pois a mobilidade e o acoplamento dos receptores aos poucos ligantes disponíveis dependem diretamente da integridade desse ambiente lipídico.

Dentro dessa perspectiva etiopatogênica, a suplementação com ômega-3 justificaria-se pela melhora na sinalização celular e na restauração da dinâmica das membranas neuronais. Contudo,

evidências recentes trazem ressalvas críticas, demonstrando que a administração de 1,5 g/dia do ácido graxo não superou o efeito do placebo na redução da sintomatologia depressiva, evidenciando que a correção mecânica da membrana pode ser insuficiente diante da complexa desregulação neuroendócrina observada no TDM pediátrico (Heron *et al.*, 1980).

No que diz respeito à investigação de resultados clínicos neutros em populações específicas, a eficácia do ômega-3 como monoterapia em adolescentes com TDM não demonstrou superioridade estatística em relação ao placebo na redução da gravidade da depressão, anedonia, irritabilidade ou suicidalidade. Embora os grupos tenham apresentado melhora significativa na irritabilidade e na anedonia, esses achados sugerem que a robusta resposta ao placebo, frequentemente observada em ensaios pediátricos, pode mascarar eventuais benefícios biológicos da substância (Gabbay *et al.*, 2018). Tal desfecho reforça a ideia de que a modulação isolada de ácidos graxos parece insuficiente para o manejo agudo do transtorno nessa faixa etária, cujos sintomas podem estar mais intrinsecamente ligados a outras disfunções neuroendócrinas do que propriamente aos níveis séricos de AGPIs (Osuna *et al.*, 2024; Walther *et al.*, 2025).

De forma análoga, o ensaio OCEAN, explorou o uso da suplementação em uma população clinicamente complexa: adultos com insuficiência cardíaca crônica e TDM. Embora a intervenção tenha resultado em um aumento significativo e dose-dependente dos níveis de EPA e DHA nas membranas das hemácias, não foi observada uma redução superior dos sintomas depressivos globais (medidos pelas escalas HAM-D e BDI-II) em comparação ao placebo após 12 semanas. No entanto, análises exploratórias indicaram que o aumento dos índices de ômega-3 correlacionou-se com a melhora de sintomas depressivos cognitivos e do funcionamento social (Jiang *et al.*, 2018). Esses dados sugerem que, mesmo quando a suplementação atinge os alvos biológicos, o benefício clínico pode manifestar-se de forma heterogênea, favorecendo domínios específicos da funcionalidade e cognição sem necessariamente alterar o escore total de gravidade afetiva.

Assim, em indivíduos com depressão e fenótipo pró-inflamatório, a suplementação parece favorecer aspectos motivacionais intrinsecamente vinculados à função cognitiva, sem que isso represente, obrigatoriamente, uma atenuação global e uniforme da psicopatologia depressiva (Mac Giollabhui *et al.*, 2023). De modo análogo, em pacientes deprimidos recém-diagnosticados e virgens de tratamento farmacológico (*drug-naïve*), observou-se melhora em componentes cognitivos isolados, como a memória imediata, reforçando a premissa de que o benefício clínico do ômega-3 pode estar circunscrito a subdomínios funcionais e cognitivos, sem alterar de forma ampla a gravidade afetiva total (Xue *et al.*, 2024).

5. CONCLUSÃO

Este estudo possibilitou avaliar o papel da suplementação de ômega-3 como terapia adjuvante no TDM, correlacionando-o às evidências sobre as fisiopatologias propostas para a síndrome. Apesar da plausibilidade teórica, a intervenção falhou em demonstrar eficácia clínica superior ao placebo, cenário associado ao questionamento das bases neuroquímicas da depressão e à incidência de efeitos colaterais. Os resultados dos ensaios clínicos randomizados analisados revelaram que tanto o uso isolado de EPA quanto às combinações de óleo de peixe não promoveu reduções significativas nos escores de gravidade depressiva em diversas subpopulações, incluindo crianças, adolescentes e pacientes com comorbidades cardíacas.

Todavia, apesar de não reduzir a gravidade global da depressão, o ômega-3 atua como um modulador seletivo que aprimora a motivação e os processos cognitivos. Nesse sentido, o benefício da intervenção é pontual e específico, sendo indicado para pacientes com comprometimento funcional em vez de ser adotado como um tratamento antidepressivo de amplo espectro.

Portanto, não há suporte científico robusto, até o momento, para a recomendação rotineira do ômega-3 como estratégia de potencialização do tratamento padrão para o TDM. Futuras investigações devem focar na identificação de perfis específicos que possam beneficiar-se da intervenção, bem como na compreensão mais profunda dos mecanismos que conectam a nutrição à integridade neurofuncional.

6. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023. Disponível em: <<https://membros.analysispsicologia.com.br/wp-content/uploads/2024/06/DSM-V.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2026.
2. ARAUJO, D. M. *et al.* Hematologia de tilápias-do-nilo alimentadas com dietas com óleos vegetais e estimuladas pelo frio. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 46, p. 294-302, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pab/a/4Spfnvkh3NrmDSGSHG6VX9s/?lang=pt>>. Acesso em: 15 maio 2026.
3. BORSINI, A. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 11, p. 6773-6788, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131267/>>. Acesso em: 16 maio 2026.

4. CARNEY, R. M. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of omega-3 and sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 80, n. 4, p. 19m12742, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163106/>>. Acesso em: 20 maio 2026.
5. LOPES, H. S. C. *et al.* O uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina no tratamento da depressão maior: uma revisão bibliográfica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 8, p. 339-346, 2024. Disponível em: <<https://ojs.thesiseditora.com.br/index.php/jsihs/article/view/543>>. Acesso em: 23 maio 2026.
6. DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta medica portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019. Disponível em: <<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/11923/5635/43352>> Acesso em: 27 maio 2026.
7. FIGUEIREDO, R. M. S. Influência do Ómega 3 na Depressão: Monografia: The Influence of Omega 3 on Depression. 2009. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54633/3/138841_09126TCD126.pdf>. Acesso em: 15 maio 2026.
8. GABBAY, V. *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids as a monotherapy for adolescent depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 17m11596, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985566/>>. Acesso em: 17 maio 2026.
9. GUU, T. W. *et al.* International society for nutritional psychiatry research practice guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 88, n. 5, p. 263-273, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480057/>>. Acesso em: 20 maio 2026.
10. HERON, D. S. *et al.* Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 77, n. 12, p. 7463-7467, 1980. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938985/>>. Acesso em: 7 maio 2026.
11. JIANG, W. *et al.* Long-chain omega-3 fatty acid supplements in depressed heart failure patients: results of the OCEAN trial. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 10, p. 833-843, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098961/>>. Acesso em: 9 maio 2026.
12. LAMON-FAVA, S. *et al.* Clinical response to EPA supplementation in patients with major depressive disorder is associated with higher plasma concentrations of pro-resolving lipid mediators. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 6, p. 929-935, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36635595/>>. Acesso em: 5 maio 2026.
13. MAC GIOLLABHUI, N. *et al.* Individuals with depression exhibiting a pro-inflammatory phenotype receiving omega-3 polyunsaturated fatty acids experience improved motivation-related cognitive function: Preliminary results from a randomized controlled trial. **Brain, behavior, & immunity-health**, v. 32, p. 100666, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503359/>>. Acesso em: 20 maio 2026.

14. MALDONADO, A. S. R.; CHUQUI, M. R. A relevância da plasticidade do sistema endocanabinóide: intervenção terapêutica à transtornos de ansiedade e depressão. 2023.
15. MINOZZI, S. *et al.* The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. **Journal of clinical epidemiology**, v. 126, p. 37-44, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562833/> >. Acesso em: 13 maio 2026.
16. MARX, W. *et al.* Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 76, n. 4, p. 427-436, 2017. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942748/> >. Acesso em: 23 maio 2026.
17. McINTYRE, R. S. *et al.* Improving Outcomes in Major Depressive Disorder: The Role of Cognitive Functioning. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 84, n. 3, 2023.
18. MONCRIEFF, J. *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular psychiatry**, v. 28, n. 8, p. 3243-3256, 2023. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0> >. Acesso em: 19 maio 2026.
19. NAEINI, Z. *et al.* Effects of DHA-enriched fish oil on gene expression levels of p53 and NF-κB and PPAR-γ activity in PBMCs of patients with T2DM: A randomized, double-blind, clinical trial. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 3, p. 441-447, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831363/> >. Acesso em: 17 maio 2026.
20. OLIVEIRA, L. S.; CARVALHO, M. S. P.. Efeitos do ômega-3 na depressão: Uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 15, n. 3, e1215350696, 2026. Disponível em: < <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/50696/39723> >. Acesso em: 5 maio 2026.
21. OSUNA, E. *et al.* Investigating thyroid function and iodine status in adolescents with and without paediatric major depressive disorder. **British Journal of Nutrition**, v. 132, n. 6, p. 725-737, 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39387198/> >. Acesso em: 5 maio 2026.
22. PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista panamericana de salud publica**, v. 46, p. e112, 2023. Disponível em: < <https://iris.paho.org/items/a388618a-cdc0-493b-a263-556aeedc31b6> >. Acesso em: 6 maio 2026.
23. PEREIRA, E. B. Análise de qualidade e risco de viés nas revisões sistemáticas da literatura: levantamento dos instrumentos e escala existentes. 2022.
24. RIBEIRO, B. M. M. Estudo dos efeitos neuroprotetores do ômega-3, liraglutide, risperidona e clozapina em um modelo neuroinflamatório induzido por Poly I: C em cultura primária de células hipocâmpais. 2015. 101 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em: < https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13759/1/2015_tese_bmmribeiro.pdf >. Acesso em: 13 maio 2026.

25. SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-522, 1965. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5319766/>>. Acesso em: 20 maio 2026.
26. SERHAN, C. N. Novel ω -3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. **Pharmacology & therapeutics**, v. 105, n. 1, p. 7-21, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15626453/>>. Acesso em: 6 maio 2026.
27. SU KUANPIN, S. K. *et al.* Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. 2014. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602409/> >. Acesso em: 6 maio 2026.
28. WALTHER, A. *et al.* Major depressive disorder in children and adolescents is associated with reduced hair cortisol and anandamide (AEA): cross-sectional and longitudinal evidence from a large randomized clinical trial. **Translational psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 183, 2025. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40413177/>>. Acesso em: 20 maio 2026.
29. WU, S. K. *et al.* The efficacy of omega-3 fatty acids as the monotherapy for depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Nutrients**, v. 16, n. 21, p. 3688, 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39519521/> >. Acesso em: 20 maio 2026.
30. XIE, C. X.; MACHADO, G. C. Clinimetrics: grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE). **Journal of physiotherapy**, v. 67, n. 1, p. 66, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859566/> >. Acesso em: 13 maio 2026.
31. XUE, Y. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improves memory in first-diagnosed, drug-naïve patients with depression: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 350, p. 403-410, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38244783/>>. Acesso em: 6 maio 2026.