

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

INFLUÊNCIA DO ÓMEGA 3 NA DEPRESSÃO

THE INFLUENCE OF OMEGA 3 ON DEPRESSION

ALUNA: Rute Milene da Silva Figueiredo

ORIENTADORA: Dra. Sandra Faria (Centro Hospitalar entre Douro e Vouga)

MONOGRAFIA

PORTO, 2009

*"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original."*

Albert Einstein

Agradecimentos

Considerando esta monografia como resultado de uma caminhada iniciada em 2005, devo agradecer a todos os que me acompanharam desde a primeira fase e aos que se cruzaram no meu caminho e que de alguma forma contribuíram para a realização desta monografia, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Agradeço aos meus pais e irmãos por me terem ensinado que a vitória sobre as dificuldades reside no amor e ao Hugo, pelo seu inestimável amor, compreensão e apoio.

Agradeço à Dra. Sandra Faria por me ter acolhido e orientado com um sorriso e pela partilha de conhecimentos, à Dra. Daniela Seabra pelas críticas construtivas e à Enfermeira Vera pelo carinho e apoio. Não posso deixar de agradecer à Professora Dra. Rosário Monteiro pela valiosa contribuição para este trabalho.

Ao meu amigo José agradeço do fundo do coração toda a ajuda que me deu no decorrer deste processo.

Índice geral

Agradecimentos	i
Índice de quadros.....	iv
Índice de esquemas	v
Índice de abreviaturas	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
1 Introdução	1
2 Depressão	2
2.1 Diagnóstico de depressão.....	2
2.2 Fisiopatologia da depressão	3
2.3 Resumo conclusão	7
3 Ácidos gordos essenciais	8
3.1 Reacções de alongação e dessaturação	9
3.2 Peroxidação lipídica.....	11
3.3 Fontes alimentares de ácidos gordos ómega 3	11
3.4 Resumo conclusão	12
4 Ácidos gordos ómega 3 no organismo	12
4.1 Membrana celular	13
4.2 Sistema nervoso central	14
4.3 Processo inflamatório	17
4.4 Resumo conclusão	20
5 Influência dos ácidos gordos ómega 3 na depressão.....	21

5.1	Influência na hipótese monoaminérgica	21
5.2	Influência na hipótese neuroinflamatória	22
5.3	Influência na hipótese neurogénica	24
5.4	Influência na hipótese neurotrófica	24
5.5	Resumo conclusão	25
6	Estudos epidemiológicos.....	26
6.1	Consumo de peixe.....	26
6.2	Análise bioquímica dos níveis de ómega 3.....	26
6.3	Depressão pós-parto	27
6.4	Suplementação em ácidos gordos ómega 3.....	28
6.5	Resumo conclusão	30
7	Conclusão final.....	30
8	Análise crítica.....	32
	Referências bibliográficas	34
	Índice de anexos	42
	Anexo A	43

Índice de quadros

Quadro 1. Diagnósticos de depressão de acordo com o DSM- IV e o ICD.....	3
Quadro 2. Resumo com a explicação e análise crítica das várias hipóteses da depressão endógena.....	7
Quadro 3. Resumo conclusão da influência dos ácidos gordos ómega 3 no organismo do Homem.	20
Quadro 4. Resumo conclusão sobre a possível influência dos ácidos gordos ómega 3 nas hipóteses da depressão.....	25

Índice de esquemas

Esquema 1. Metabolismo dos ácidos gordos ómega 6 e ómega 3	10
--	----

Índice de abreviaturas

AA (ácido araquidónico)

AL (ácido linoleico)

ALA (ácido alfa-linolénico)

BDNF (*brain derived neurotrophic factor; factor neurotrófico derivado do cérebro*)

CREB (*cAMP response element binding protein; proteína de ligação ao elemento de resposta do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)*)

DHA (docosahexaenoic acid; ácido docosahexaenóico)

DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV Edition- 1994;* manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 4ªEd)

EPA (eicosapentaenoic acid; ácido eicosapentaenóico)

ICD (*International Classification of Diseases, classificação internacional de doença*)

IF- γ (interferão gama)

IL- β 1 (interleucina 1 beta)

IL2 (interleucina 2)

IL6 (interleucina 6)

LT (leucotrienos)

OMS (organização mundial de saúde)

PG (prostaglandinas)

PPARs (*peroxisomal proliferator-activated receptors; receptores do proliferador activado de peroxissoma*)

SNC (sistema nervoso central)

TNF- α (factor de necrose tumoral-alfa)

Nota: Para algumas abreviaturas foi mantida nomenclatura anglo-saxónica dado o seu carácter universal, facilitando o seu reconhecimento.

Resumo

A incidência da depressão tem aumentado consideravelmente ao longo do tempo, principalmente nas sociedades ocidentais onde se verificam profundas alterações nos padrões alimentares, como um déficit na ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos ómega 3. Dada a importância que estes ácidos gordos têm como constituintes da membrana celular, qualquer alteração no teor destes ácidos gordos no organismo irá influenciar a dinâmica e integridade da membrana e consequentemente os sistemas biológicos que dela dependem. Da família ómega 3 os ácidos gordos mais importantes são o ácido docosahexaenóico e o ácido eicosapentaenóico. Sendo que o primeiro é o ácido gordo de referência no cérebro, encontrando-se preferencialmente na membrana neuronal em locais de sinapse, facto importante para a neurotransmissão. Já o ácido eicosapentaenóico é importante para a regulação do processo inflamatório, originando ecosanoides com propriedades anti-inflamatórias que regulam o processo inflamatório e participam na regulação do mecanismo neurotrófico e neurogénese. Após análise bibliográfica sobre a influência dos ácidos gordos ómega 3 na depressão, conclui-se que estes ácidos gordos parecem ter alguma influência nesta patologia, no entanto, são necessários estudos prospectivos para um melhor esclarecimento dessa influência.

Palavras-chave: depressão, alimentação, ácidos gordos ómega 3, ácido docosahexaenóico, neurotransmissão; ácido eicosapentaenóico; processo inflamatório.

Abstract

The incidence of depression has been increasing, especially in western societies where also occurred deep changes in food patterns, as a decreasing intake of food naturally rich in omega 3 fatty acids. As these fatty acids are important to the cell membrane, any modification on their level on the human body it will have an effect on the membrane dynamic and integrity and therefore will also influence the biological systems that depend on the membrane. From the omega 3 family the most important fatty acids are docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. The first one is the major fatty acid present in the brain and it is located preferably on synapse locations, which is important to the neurotransmission. The eicosapentaenoic acid is important to regulate the inflammatory process, by creating eicosanoids with anti-inflammatory proprieties that participate on the inflammatory process and on the regulation of neurogenesis and neurotrophic process. After bibliographic review about omega 3 influence on depression, it is possible to conclude that omega 3 fatty acids may have some influence on depression, but it is necessary additional studies to clarify the real influence of these fatty acids on depression and the mechanism of their action.

Key-words: depression, food, omega 3 fatty acids, docosahexaenoic acid, neurotransmission, eicosapentaenoic acid, inflammatory process.

1 Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão atinge aproximadamente 121 milhões de pessoas no mundo inteiro ⁽¹⁾. Sabe-se que a prevalência da depressão tem vindo a aumentar desde o início do século, principalmente nos países ocidentais, facto que tem sido associado às alterações sofridas na alimentação ^(2, 3), principalmente ao nível da ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos essenciais, como os ómega 3 ⁽³⁾. Na era do paleolítico o padrão alimentar caracterizava-se pelo consumo de sementes, bagas e produtos de origem marinha ⁽⁴⁾, que eram ricos em ácidos gordos ómega 3 ⁽⁴⁾ e proporcionavam um rácio equilibrado de 2:1 a 1:1 (ácidos gordos ómega 6: ómega 3) ⁽²⁻⁵⁾. Já a alimentação actual caracteriza-se pelo consumo de alimentos ricos em açúcares, sal, gorduras saturadas, óleos hidrogenados que são ricos em ácidos gordos ómega 6, e pobres em vitaminas, antioxidantes e ácidos gordos ómega 3 ⁽²⁾, o que leva a uma desproporcionalidade de 25:1 no teor de ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 na alimentação do Homem ⁽²⁾.

Crê-se que o recente desequilíbrio entre estes ácidos gordos e défices nutricionais de ómega 3 na alimentação da actualidade possam estar relacionados com o aparecimento de alterações a nível físico, psíquico e comportamental no Homem ⁽⁵⁾.

De acordo com os últimos dados da OMS, no ano de 2020 a depressão será a principal causa de incapacidade em todo mundo, só superada pelas doenças cardiovasculares ⁽⁶⁾. Face à emergência desta patologia e a influência que a

alimentação possa ter na sua génese ou tratamento, o presente trabalho pretende analisar a possível relação entre os ácidos gordos ómega 3 e a depressão no Homem.

2 Depressão

De acordo com a classificação da OMS, a depressão é um transtorno mental que desconhece género e idade ⁽⁶⁾. Clinicamente é caracterizada pela persistência de uma tristeza sem motivo ⁽⁷⁾. Esta patologia compromete o estado físico e psicológico do indivíduo ⁽⁸⁾, pode ter a duração de meses a anos ⁽⁹⁾ e deve ser entendida como uma síndrome de múltiplas etiologias ⁽¹⁰⁾.

A depressão pode ser de origem psicológica e reflectir uma reacção a acontecimentos externos ⁽⁸⁾ ou alteração dos pensamentos do indivíduo ⁽⁶⁾, ou ser de origem endógena ou bioquímica que reflecte alteração do funcionamento do sistema nervoso central (SNC) ^(8, 11).

2.1 Diagnóstico de depressão

Em Portugal, os referenciais de diagnóstico da depressão usados pelos profissionais de saúde mental, na prática clínica, podem ser o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV Edition – 1994* (DSM-IV) organizado pela Associação Americana de Psiquiatria em Washington ⁽¹²⁾ e a *International Classification of Diseases - 2007* (ICD) elaborada pela OMS ⁽¹³⁾ (Quadro 1).

Características			
DSM-IV	<p>No mínimo cinco dos seguintes sintomas presentes durante um período de duas semanas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido, 2. Perda do interesse ou prazer, 3. Alteração de apetite e de peso sem estar em dieta, 4. Insónia ou hipersonia, 5. Agitação ou retardo psicomotor, 6. Fadiga e perda de energia, 7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, 8. Capacidade diminuída de pensar ou concentração e indecisão, 9. Pensamentos de morte recorrentes. 		
ICD	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Sintomas fundamentais:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido, 2. Perda de interesse, 3. Fadiga. <p>Sintomas acessórios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentração e atenção reduzidas, 2. Falta de auto-estima e autoconfiança, 3. Ideias de culpa e inutilidade, 4. Pessimismo, 5. Ideias de auto-lesão ou suicídio, 6. Alterações do sono, 7. Alterações do apetite, 8. Irritabilidade e impaciência, 9. Incapacidade de tomar decisões. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Episódio leve: <i>2 sintomas fundamentais e 2 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio moderado: <i>2 sintomas fundamentais e 3 a 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave: <i>3 sintomas fundamentais e mais de 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave com sintomas psicóticos: <i>igual ao anterior, mas acompanhados de alucinações, delírios.</i></p> </td> </tr> </table>	<p>Sintomas fundamentais:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido, 2. Perda de interesse, 3. Fadiga. <p>Sintomas acessórios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentração e atenção reduzidas, 2. Falta de auto-estima e autoconfiança, 3. Ideias de culpa e inutilidade, 4. Pessimismo, 5. Ideias de auto-lesão ou suicídio, 6. Alterações do sono, 7. Alterações do apetite, 8. Irritabilidade e impaciência, 9. Incapacidade de tomar decisões. 	<p>Episódio leve: <i>2 sintomas fundamentais e 2 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio moderado: <i>2 sintomas fundamentais e 3 a 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave: <i>3 sintomas fundamentais e mais de 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave com sintomas psicóticos: <i>igual ao anterior, mas acompanhados de alucinações, delírios.</i></p>
<p>Sintomas fundamentais:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido, 2. Perda de interesse, 3. Fadiga. <p>Sintomas acessórios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentração e atenção reduzidas, 2. Falta de auto-estima e autoconfiança, 3. Ideias de culpa e inutilidade, 4. Pessimismo, 5. Ideias de auto-lesão ou suicídio, 6. Alterações do sono, 7. Alterações do apetite, 8. Irritabilidade e impaciência, 9. Incapacidade de tomar decisões. 	<p>Episódio leve: <i>2 sintomas fundamentais e 2 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio moderado: <i>2 sintomas fundamentais e 3 a 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave: <i>3 sintomas fundamentais e mais de 4 sintomas acessórios;</i></p> <p>Episódio grave com sintomas psicóticos: <i>igual ao anterior, mas acompanhados de alucinações, delírios.</i></p>		

Quadro 1. Diagnósticos de depressão de acordo com o DSM- IV e o ICD (adaptado de 14)

2.2 Fisiopatologia da depressão

A depressão é uma desordem psiquiátrica com importantes determinantes genéticos e ambientais. Na génese da depressão endógena podem estar envolvidos factores como o fenótipo individual, desequilíbrios químicos, hormonais e nutricionais e doenças crónicas ⁽¹¹⁾.

São várias as hipóteses que postulam sobre a génese da depressão de origem endógena:

- Hipótese monoaminérgica - disfunção da neurotransmissão ⁽⁸⁾.
- Hipótese neuroinflamatória - alterações no processo inflamatório ⁽¹⁵⁾.
- Hipótese neurogénica - alterações na neurogénese ⁽¹⁶⁾.
- Hipótese neurotrófica - desregulação do mecanismo neurotrófico ⁽¹⁶⁾.

Hipótese monoaminérgica

A hipótese monoaminérgica explica a depressão como resultado de um desequilíbrio químico na neurotransmissão ao nível da sinapse e dos neurotransmissores, principalmente da noradrenalina, dopamina e serotonina ⁽⁸⁾. De acordo com esta hipótese, um organismo depressivo apresenta um hipofuncionamento dos sistemas neurotransmissores ou um défice de neurotransmissores disponíveis na fenda sináptica ⁽⁸⁾. Esta hipótese surgiu com os ensaios clínicos dos primeiros fármacos anti-depressivos (inibidores tricíclicos da monoaminoxidase), que permitiam normalizar os níveis de neurotransmissores na fenda sináptica, bloqueando os processos responsáveis pelo seu défice ⁽⁸⁾. O uso destes fármacos surtiu benefícios significativos na sintomatologia dos pacientes depressivos ⁽⁸⁾. No entanto, esta hipótese tem vindo a ser contestada, porque de acordo com alguns autores o uso destes fármacos no tratamento da depressão deveria apresentar resultados semelhantes entre os pacientes, mas na realidade isso não se verifica, pois os resultados variam de acordo com a individualidade de cada paciente ⁽¹⁵⁾.

Hipótese neuroinflamatória

A hipótese neuroinflamatória assenta na possível relação existente entre o estado depressivo de um indivíduo e uma desregulação do processo inflamatório ⁽¹⁵⁾. O processo inflamatório caracteriza-se pela produção de diversas citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina 1 beta (IL- β 1), a interleucina 2 (IL2), a interleucina 6 (IL6), o interferão gama (IF- γ) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) ⁽¹⁷⁾. De acordo com esta hipótese um aumento de citocinas circulantes no organismo, principalmente IL- β 1 e o TNF- α , encontra-se associado à severidade da depressão ^(15, 17, 18, 19). Sendo este aumento resultado de elevado stress fisiológico e presença de infecções ou toxinas no organismo que estimulam o processo inflamatório ^(15, 20). Estas citocinas parecem ter um efeito directo ou indirecto na depressão, devido à influência que aparentam ter na neurotransmissão, diminuindo a disponibilidade de precursores de alguns neurotransmissores, como da serotonina ^(15, 21), e também devido à capacidade de comprometer a neuroplasticidade ⁽¹⁵⁾. No entanto, os mecanismos envolvidos nesta hipótese permanecem por esclarecer.

Hipótese neurogénica

A hipótese neurogénica baseia-se na desregulação da neurogénese como potencial factor etiopatogénico da depressão ^(20, 22). A neurogénese é responsável pela neuroplasticidade do cérebro, porque permite a síntese *de novo* e a renovação de neurónios ^(16, 20). A desregulação deste processo pode ocorrer quando há um excesso de cortisol circulante no organismo devido a um aumento

de stress, e esta desregulação pode levar a um declínio de neurotransmissores disponíveis na fenda sináptica ⁽²²⁾. No entanto, quanto a esta hipótese muito permanece por descobrir.

Hipótese neurotrófica

A hipótese neurotrófica explica a depressão como consequência da desregulação do mecanismo neurotrófico. Este mecanismo é responsável pela unificação de processos como a reestruturação dendrítica, o aumento da neurogénese a nível do hipocampo, a regulação e plasticidade sináptica e o aumento da sobrevivência das células do SNC ^(15, 16), e envolve factores neurotróficos como o *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) que é um polipeptídeo envolvido na neurogénese ^(23, 24), responsável pela neuroprotecção e plasticidade sináptica ^(24, 25) e facilitador do processo de transmissão sináptica ⁽²⁵⁾. A síntese e a expressão deste factor neurotrófico depende da fosforilação e activação do factor de transcrição *cAMP response element binding protein* (CREB) ^(15, 16) que é responsável pela maturação de novos neurónios ^(15, 16). Crê-se que a desregulação do mecanismo neurotrófico tem consequências na neurotransmissão, porque um défice em BDNF pode-se traduzir na diminuição de sinapses neuronais e hipofuncionamento da neurotransmissão ^(15, 25). No entanto, esta hipótese é algo controversa, porque a depressão pode surgir subitamente, o que não se coaduna totalmente com as alterações neuroplásticas que são processos lentos ⁽¹⁶⁾.

2.3 Resumo conclusão

As hipóteses apresentadas parecem inter-relacionar-se, apresentando vias moleculares e reacções comuns, contudo não são unânimes entre si. Não existe uma uni-hipótese sobre a génese da depressão, existem hipóteses mas sem certezas. Muito permanece por descobrir no âmbito desta patologia, principalmente ao nível dos fenómenos envolvidos na sua génese.

	Explicação	Análise crítica
<u>Monoaminérgica</u>	Relaciona a depressão com alterações no ambiente neuroquímico, como um défice de neurotransmissores ou um hipofuncionamento do processo de neurotransmissão ⁸ .	A explicação é plausível no entanto não explica o porquê de certos fármacos que actuam aumentando a disponibilidade na fenda sináptica de neurotransmissores apresentarem efeitos distintos nos pacientes.
<u>Neuroinflamatória</u>	Relaciona a depressão com uma desregulação do processo inflamatório, em que citocinas inflamatórias podem influenciar e comprometer a neurotransmissão ^(15, 21) .	Ainda não está completamente esclarecido o mecanismo envolvido na influência que as citocinas possam ter na neurotransmissão.
<u>Neurogénica</u>	Relaciona a depressão com uma desregulação do processo de neurogénese, que crê-se que possa influenciar a neurotransmissão e o funcionamento do SNC ⁽²²⁾ .	O stress relaciona-se com a desregulação da neurogénese, no entanto não se sabe de que forma é que a desregulação desse influencia a neurotransmissão.
<u>Neurotrófica</u>	Relaciona a depressão com a desregulação do mecanismo neurotrófico envolvendo um défice de factores neurotróficos, pois crê-se que um défice desses factores possa influenciar a neurotransmissão ^(15, 25) .	Esta explicação pode ser possível, não entanto não se coaduna com o facto da depressão poder surgir subitamente, pois as alterações neuroplásticas são processos lentos.

Quadro 2. Resumo com a explicação e análise crítica das várias hipóteses da depressão endógena.

3 Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos possuem cadeias carbonadas e são classificados de acordo com o comprimento da sua cadeia carbonada e a presença ou não de ligações duplas entre carbonos nessa cadeia. São designados de saturados quando não existem ligações duplas e de insaturados quando existe uma ou mais ligações duplas na cadeia carbonada. No grupo dos ácidos gordos insaturados temos os monoinsaturados, que apresentam apenas uma ligação dupla entre carbonos na cadeia, e os polinsaturados que têm mais que uma ligação dupla na cadeia carbonada. As propriedades físicas dos ácidos gordos e dos compostos que os contêm são determinados pelo comprimento e pelo grau de insaturação da sua cadeia carbonada ⁽²⁶⁾. Os ácidos gordos insaturados podem existir sob a forma de isómero *cis* ou *trans* ⁽²⁶⁾, sendo que as ligações duplas em *cis* concedem uma certa curvatura à cadeia carbonada ⁽²⁷⁾, e essa curvatura não permite um agrupamento compacto dos constituintes da cadeia, como se verifica nos saturados ⁽²⁶⁾. Esta particularidade concede a ácidos gordos com o mesmo comprimento de cadeia pontos de fusão diferentes. Desta forma, os ácidos gordos insaturados apresentam menor ponto de fusão que os saturados, sendo que à temperatura ambiente (25°C) os saturados se apresentam sob consistência cerosa e os insaturados em estado líquido ⁽²⁶⁾.

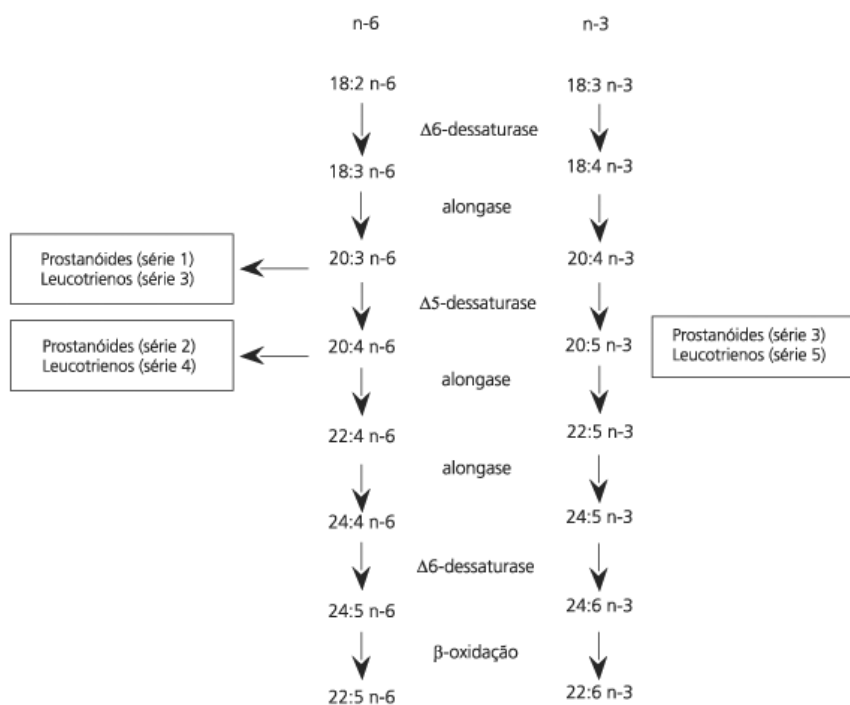
O Homem tem capacidade de sintetizar a maioria dos ácidos gordos através de precursores adequados, como o acetil coenzima A ou malonil coenzima A ⁽²⁶⁾. No entanto, não possui o sistema enzimático (dessaturases e hidrogenases) adequado à síntese de alguns ácidos gordos polinsaturados ^(26, 28) designados de

essenciais e devendo estes ser, obrigatoriamente, obtidos pela dieta ^(26, 23, 28). Destes ácidos gordos os mais importantes são o ácido linoleico (AL) (C18:2, n-6, 9 *cis*) que representa a família dos ómega-6 e o ácido alfa-linolênico (ALA) (C18:3, n-3, 6, 9 *cis*) que representa a família dos ómega-3 ^(26, 23, 28).

De acordo com as recomendações do *Food and Nutrition Board of the National Academics* ⁽²⁹⁾ a ingestão de ácidos gordos essenciais deve ser 10 % do total de lípidos ingeridos através da dieta, sendo que 5 a 10% deve corresponder aos ácidos gordos ómega 6 e 0,6 a 2% aos ácidos gordos ómega 3 ⁽²⁹⁾. Segundo a OMS os valores recomendados para a razão entre os ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 é de 5:1 a 10:1 ⁽³⁰⁾.

3.1 Reacções de alongação e dessaturação

Os ácidos gordos ómega 6 (AL) e ómega 3 (ALA), quando consumidos, podem sofrer sucessivas reacções de alongação (aumento da cadeia carbonada com dois átomos de carbono) ⁽²⁹⁾ e dessaturação (oxidação com formação de ligações duplas) ⁽²⁹⁾ no reticulo endoplasmático ou nas mitocôndrias das células originando derivados essenciais ao organismo do Homem ⁽²⁶⁾. Estas reacções podem ocorrer no fígado mas também no SNC ⁽²¹⁾. De acordo com estas reacções o AL pode ser metabolizado em ácido araquidónico (AA) (C20:4, n-6, 9, 12, 15 *cis*) ^(21, 26) (Esquema 1), e o ALA pode ser metabolizado em ácido eicosapentaenóico (EPA) (C20:5, n-3, 6, 9, 12, 15 *cis*) e ácido docosahexaenóico (DHA) (22:6, n-3, 6, 9, 12, 15, 18 *cis*) ^(21, 28) (Esquema 1).



Esquema 1. Reacções de metabolização dos ácidos gordos ômega 6 e ômega 3⁽³¹⁾.

As vias metabólicas que caracterizam a biossíntese dos ácidos gordos ômega 6 e ômega 3 partilham três enzimas, a delta 6 e delta 5 dessaturases e uma elongase (Esquema 1)^(26, 32, 33), o que pode levar à competição metabólica entre estes ácidos gordos^(23, 32, 33). De acordo com este pressuposto, um excesso de AL no organismo vai inibir a síntese de derivados de ALA (EPA e DHA)⁽²²⁾, e um excesso de ALA vai limitar a produção de derivados de AL (AA) no organismo⁽²²⁾. No entanto, a competição entre o AL e o ALA é determinada pela afinidade da dessaturase delta 6 e esta enzima tem maior especificidade para substratos com maior grau de insaturação⁽³⁴⁾, logo tem maior afinidade para os ácidos gordos ômega 3. As reacções de alongação e dessaturação dos ácidos gordos são importantes para a regulação da fluidez da membrana celular, pois permitem, quando necessário substituir os ácidos gordos da membrana de forma a ajustar a fluidez⁽³⁵⁾, são também essenciais à síntese de ecosanoides precursores dos

derivados de AL e ALA ⁽³⁵⁾, e à mielinização que depende destas reacções para a síntese de ácidos gordos microssomais ⁽³⁵⁾.

3.2 Peroxidação lipídica

Os ácidos gordos polinsaturados são propensos ao ataque de radicais livres e peroxidação lipídica ^(32, 26). Sendo este fenómeno a deterioração oxidativa de lípidos com ligações duplas na sua constituição, que origina hidroperóxidos lipídicos (composto intermediário não radicalar) ⁽²⁶⁾ e envolve espécies reactivas de oxigénio ⁽³⁶⁾. A peroxidação lipídica é tanto maior quanto maior o grau de insaturação dos ácidos gordos nos fosfolípidos ^(26, 35), e pode resultar na formação de substâncias eventualmente tóxicas para o organismo e na perda de selectividade no transporte de nutrientes ⁽³⁵⁾. Para contrariar os efeitos deste processo os antioxidantes, nomeadamente a vitamina E, são muito importantes ⁽³⁷⁾, porque a acção destes compostos passa pelo controlo da peroxidação lipídica e pela protecção da membrana contra os efeitos dos radicais derivados desse processo ⁽³⁶⁾. Desta forma, uma alimentação rica em ácidos gordos polinsaturados, nomeadamente ómega 3, deve ser acompanhada de um consumo adequado de alimentos ricos em antioxidantes, como as frutas e os legumes.

3.3 Fontes alimentares de ácidos gordos ómega 3

O fitoplâncton é o produtor por excelência de DHA e EPA e os peixes são os seus grandes consumidores. Desta forma e devido à cadeia trófica, os peixes (como o salmão e a sardinha) (Anexo 1) são uma das fontes de maior importância de DHA e EPA para o Homem ⁽³¹⁾. Os alimentos de origem vegetal como os frutos secos,

sementes, principalmente de linhaça, e seus respectivos óleos vegetais (Anexo 1), contêm apenas ALA como fonte de ômega 3, sendo necessária posterior conversão em EPA e DHA no organismo ⁽³⁴⁾, contudo, apenas uma pequena percentagem é que é verdadeiramente convertido no organismo do Homem ⁽³⁴⁾, nomeadamente 4% para os homens e 9% para as mulheres ⁽³⁷⁾. Existem no mercado vários tipos de suplementos, sendo os mais comuns à base de óleo de peixe ⁽³⁸⁾ ricos em EPA e DHA ⁽³⁸⁾, mas também há suplementos existem à base de óleos vegetais, como o óleo de linho, ricos em ALA ⁽³⁴⁾.

3.4 Resumo conclusão

Ao longo do tempo tem-se associado as gorduras a algo prejudicial para a saúde do homem, no entanto estes nutrientes para além de serem uma excelente fonte de energia são muito importantes à homeostasia do organismo do Homem. Para essa harmonia é necessário um equilíbrio entre os diferentes ácidos gordos da dieta, recomendando-se menor ingestão dos ácidos gordos saturados e maior dos polinsaturados, principalmente os essenciais (ômega 6 e ômega 3) ^(2, 3).

4 **Ácidos gordos ômega 3 no organismo**

Os ácidos gordos ômega 3 são indispensáveis ao funcionamento e desenvolvimento de vários sistemas biológicos do organismo ^(15, 19, 21, 23, 24) e podem influenciar uma variedade de funções biológicas, dada a sua importância para a constituição, integridade e dinâmica da membrana celular ^(15,19, 21, 23, 24, 39).

4.1 Membrana celular

A membrana celular define os limites da célula e actua como uma barreira de permeabilidade selectiva que permite manter um meio químico adequado aos processos metabólicos ⁽²⁶⁾. A membrana encontra-se sob a forma de mosaico fluido e apresenta uma bicamada de fosfolípidos com proteínas específicas (enzimas, canais iónicos, receptores hormonais ou transportadores) responsáveis pelo transporte de substâncias polares e iónicas que se encontram integradas e envolvidas pelos fosfolípidos da membrana ⁽²⁶⁾, e apresenta também glicolípidos, glicoproteínas e colesterol ⁽²⁶⁾. Os fosfolípidos da membrana apresentam uma extremidade hidrofílica (cabeça) dirigida para o exterior ⁽⁴⁰⁾ que é constituída por glicerol, colina e fosfato, e uma extremidade hidrofóbica (cauda) dirigida para a interior ⁽⁴⁰⁾ constituída por ácidos gordos, preferencialmente os polinsaturados ⁽²⁶⁾. Os efeitos biológicos específicos da membrana celular e as suas características estruturais dependem da estrutura química e da conformação espacial dos fosfolípidos ^(21, 23, 24, 28, 39). A conformação espacial dos fosfolípidos depende dos ácidos gordos que os constituem. Logo, quanto mais ácidos gordos polinsaturados sob a forma *cis* estiverem presentes na cauda dos fosfolípidos da membrana, maior é o espaço entre eles, o que permite uma maior movimentação lateral destes compostos da membrana, tornando-a mais fluida e flexível ^(26, 23). Com efeito, as membranas constituídas maioritariamente por ácidos gordos polinsaturados, principalmente os ómega 3, são mais fluidas e flexíveis quando comparadas com as que apresentam maior teor de ácidos gordos saturados ⁽²³⁾. Quando necessário o organismo tem capacidade de readaptar a constituição das membranas celulares, substituindo ácidos gordos saturados por polinsaturados,

através da acção da fosfolípase e acil-transferase, permitindo dessa forma reajustar a fluidez da membrana ^(26, 35). Alterações na fluidez da membrana têm influência nos sistemas biológicos do organismo do Homem, particularmente na conformação e actividade de proteínas intrínsecas ⁽²³⁾ como receptores e enzimas. Logo, a presença dos ácidos gordos ómega 3 nos fosfolípidos pode afectar a actividade de proteínas reguladoras como os receptores, canais iónicos e enzimas ^(10, 23, 24), conferindo-lhes maior estabilidade estrutural e funcional através de ligações covalentes, o que permite aumentar a permeabilidade da membrana ^(15, 23, 41), melhorar a difusão de iões e enzimas importantes para o metabolismo celular e imunológico ^(15, 23, 24) e estimular a transdução do sinal ⁽³⁴⁾.

4.2 Sistema nervoso central

Os ácidos gordos ómega 3 são importantes para o SNC ⁽²⁸⁾, pois no Homem adulto, aproximadamente 35% do conteúdo lipídico do cérebro são ácidos gordos polinsaturados ⁽²¹⁾. Além de estes ácidos gordos estarem presentes nas membranas das células nervosas, eles também participam na constituição de um revestimento lipídico designado bainha de mielina que é responsável pela eficiência da transmissão de sinal ⁽⁴²⁾, sendo esta bainha constituída por fosfolípidos, ácidos gordos e colesterol ⁽²⁶⁾. No cérebro aproximadamente 10 a 20% dos ácidos gordos totais do cérebro correspondem a DHA e menos de 1% a ALA e EPA ⁽⁴³⁾. Tanto o DHA como o EPA apresentam características neuroprotectoras mas com diferentes mecanismos de acção no SNC ⁽²⁵⁾. Alguns autores afirmam que estes ácidos gordos se encontram relacionados um aumento

da expressão de genes ^(25, 39, 44, 45), sem no entanto explicarem o mecanismo envolvido nessa relação.

Desenvolvimento do sistema nervoso central

O último trimestre de gestação é muito activo para o desenvolvimento do SNC do Homem, pois coincide com os períodos activos de neurogénese, migração e diferenciação neuroblástica, sinaptogénese e mielinização axonal ^(20, 43). Sendo nesta fase que se verifica um acréscimo nas necessidades de ácidos gordos polinsaturados, principalmente DHA ^(10, 46). Sabe-se que o suprimento alimentar ocorre via placenta no período fetal e via aleitamento materno no período pós-natal ^(21, 40, 46). Segundo alguns autores uma carência em ácidos gordos ómega 3 altera o curso de desenvolvimento do SNC, perturba ainda a composição, a físico-química e a dinâmica das membranas neuronais de células como oligodendrócitos, astrócitos, mielina e terminações nervosas ^(47, 48), o que pode conduzir a perturbações neurosensoriais e comportamentais ⁽⁴⁷⁾. Deste modo, a alimentação da mãe é, nestes períodos, o factor de maior importância para o sucesso do desenvolvimento e dinâmica do SNC da criança ^(10, 46).

Importância do ácido docosahexaenóico

O DHA é o ácido gordo de referência do cérebro e acumula-se em células essenciais ao funcionamento do SNC como os sinaptossomas, os astrócitos, as membranas mitocondriais, na mielina ⁽⁴³⁾, nas membranas pós-sinápticas dos neurónios e nas membranas celulares da retina ^(10, 43, 49, 50). Foi estimado que

cerca de 2 a 8% do DHA do cérebro seja substituído diariamente, e que a presença deste ácido gordo na membrana das vesículas sinápticas beneficia a neurotransmissão ⁽¹⁰⁾. Nas membranas neuronais este ácido gordo encontra-se incorporado maioritariamente sob a forma de fosfatidiletanolamina e em menor porção fosfatidilserina ^(10, 43). O DHA pode estar relacionado com o processo de remielinização e no aumento de expressão genética, devido à capacidade que parece ter de estimular a expressão de *peroxisomal proliferator-activated receptors* (PPARs) receptores envolvidos na transcrição de genes ⁽²⁹⁾ e essenciais à síntese de plasmogénio para a formação de mielina ^(10, 15). No entanto o mecanismo envolvido neste fenómeno permanece por esclarecer.

Importância do ácido eicosapentaenóico

Apesar do EPA se encontrar em menor percentagem no cérebro, este ácido gordo é importante para o SNC, pois é responsável pela modulação dos níveis de citocinas no organismo ⁽²⁴⁾, que podem influenciar directa ou indirectamente o SNC ⁽²⁴⁾. As citocinas, como a IL1- β e o TNF- γ , parecem ter capacidade de diminuir a disponibilidade de precursores dos neurotransmissores, e podem estar relacionadas com a regulação da neurogénese devido à influência sobre as moléculas essenciais ao mecanismo neurotrófico (CREB e BDNF) ^(20, 24, 25). O EPA actua também sobre o perfil lipídico do sangue no Homem, devido à sua acção vasodilatadora que facilita o fluxo sanguíneo, do cérebro, permitindo oxigenar as células neuronais e prevenir a apoptose neuronal ^(16, 51).

Transdução de sinal

A transdução de sinal é influenciada pelo ião Ca^{2+} , e a cinética deste ião permite a activação de diversos processos metabólicas para a activação enzimática, como activação das cínases responsáveis pela libertação de neurotransmissores. Desta forma, um gradiente adequado deste ião intra- e extracelular é importante para a neurotransmissão ⁽²¹⁾. Os ácidos gordos ómega 3 apresentam capacidade de modular o influxo de Ca^{2+} para os canais iónicos ^(21, 34), pois a integração destes ácidos gordos nos fosfolípidos da membrana resulta na diminuição de mensageiros secundários como o diacilglicerol e trifosfato de inositol, o que pode conduzir à menor activação de moléculas que participam na transdução de sinal como a cínase C de proteínas e os iões Ca^{2+} . Este efeito pode resultar da activação da fosfolípase A2 sobre os ácidos gordos dos fosfolípidos da membrana que interactuam com os canais iónicos ^(21, 34). Estes ácidos gordos podem influenciar o processo de transdução de sinal através da activação de PPARs ^(33, 45), no entanto esta relação permanece por esclarecer.

4.3 Processo inflamatório

Os ecosanoides que derivam dos ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 são importantes mediadores bioquímicos com potentes e diversificadas acções biológicas ^(29, 52), estas moléculas podem exercer um complexo controlo sobre a inflamação e imunidade do Homem modulando em parte a acção de citocinas ⁽⁵²⁾. A família de ecosanoides é composta essencialmente pelas prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), prostacilinas e tromboxanos ⁽²⁶⁾. A síntese destas moléculas

passa pela clivagem e posterior metabolização de ácidos gordos da membrana por acção da fosfolípase A₂ ou a fosfolípase C ^(26, 29, 35). Esta síntese pode ocorrer por duas vias distintas, a via da ciclooxigenase que resulta na formação de PG, tromboxanos e prostaciclina, e a via da lipooxigenase que conduz à síntese de LT ^(26, 29, 35). Na síntese dos eicosanóides os ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 partilham enzimas ⁽²⁹⁾ (Esquema 1), mais concretamente o AA e o EPA, o que faz com haja competição entre eles na formação de eicosanóides ⁽²⁹⁾. Desta forma, a disponibilidade destes ácidos gordos na membrana celular vai influenciar a formação de diferentes tipos de eicosanóides ^(29, 53) com funções biológicas distintas.

Eicosanóides derivados de ácidos gordos ómega 6

Os eicosanóides derivados dos ácidos gordos ómega 6 pertencem à série 1, 2 e 4 ^(29, 52, 53) (Esquema 1). Sendo que o ácido gama linoléico origina PG e LC da série 1 e o AA origina tromboxanos, PG e LC da série 2 e 4. Os eicosanóides de série 2 e 4 são importantes mediadores pró-inflamatórios para uma resposta imunitária adequada ^(29, 52, 53).

Eicosanóides derivados de ácidos gordos ómega 3

Os eicosanóides derivados dos ácidos gordos ómega 3 pertencem às séries 3 e 5 ^(28, 29, 52) (Esquema 1) e apresentam, na sua maioria, propriedades anti-inflamatórias e capacidade de mediar a acção pro-inflamatória dos eicosanóides derivados do AA ^(28, 52, 53), como o EPA que origina PG de série 3 com potentes

propriedades anti-inflamatórias ⁽²⁹⁾. Os ácidos gordos ómega 3 vão limitar a síntese de ecosanoides que derivam de AA através de três formas:

1. O DHA vai competir com o AA a nível da sua incorporação nos fosfolípidos da membrana, o que diminui o teor de AA no plasma e nas células ⁽¹⁰⁾.
2. O EPA vai, por sua vez, competir, na via da ciclooxigenase, com o AA e dessa forma inibir a síntese de ecosanoides pró-inflamatórios ^(10, 29).
3. O DHA tem a capacidade de inibir a libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1- β , IL-2, IL-6, IF γ e TNF- α ⁽¹⁰⁾.

Importância do rácio de ómega 6 e ómega 3

Os ecosanoides actuam como hormonas, e têm capacidade de actuar a nível do sistema inflamatório, imunitário e do SNC ⁽⁵³⁾. Desta forma, é muito importante um equilíbrio entre os ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 no organismo, pois o delicado equilíbrio entre estes ácidos gordos dita também o equilíbrio entre os seus ecosanoides ⁽⁵³⁾. Assim, um desequilíbrio nos níveis dos ácidos gordos essenciais ómega 6 e ómega 3 leva à desregulação do sistema inflamatório, o que poderá influenciar o sistema imune e indirectamente o SNC ⁽⁵³⁾. Actualmente a ingestão nutricional de ácidos gordos ómega 6 é muito superior a ómega 3 ⁽⁴⁾ o que, segundo alguns autores parece estar associada ao estado cronicamente pró-inflamatório em que muitos indivíduos se encontram ⁽⁵⁴⁾. Assim o equilíbrio entre estes ácidos gordos contribui para a estabilizar os processos inflamatórios.

4.4 Resumo conclusão

Influência dos ácidos gordos ómega 3	
Membrana celular	Os ácidos gordos ómega 3 quando presentes na membrana permitem aumentar a fluidez e flexibilidade ^(23, 26) , permitindo um melhor funcionamento de proteínas intrínsecas ^(15, 23, 24) , desta forma influenciando as membranas, estes ácidos gordos vão influenciar todos os sistemas biológicos que dela dependem.
SNC	Sendo que os ácidos gordos ómega 3 contribuem para uma maior fluidez da membrana e influenciam a actividade dos seus constituintes como proteínas, canais e receptores essenciais à neurotransmissão ⁽¹⁵⁾ ; o DHA nas membranas pós-sinápticas permite um processo de transmissão mais eficiente; estes ácidos gordos estão também presentes na constituição da mielina que é responsável pela eficiente transmissão de impulsos nervosos ^(10, 43) ; o EPA é um óptimo vasodilatador o que permite melhorar a circulação sanguínea cerebral e ajuda a prevenir a apoptose neuronal ^(16, 51) pode também influenciar a neurogénese e o mecanismo neurotrófico devido ao efeito inibitório que têm sobre as citocinas ^(24, 25) ; os ácidos gordos ómega 3 podem modular o influxo de Ca ²⁺ para os canais iónicos e indirectamente influenciar a neurotransmissão ^(16, 31) .
Processo inflamatório	Os ácidos gordos ómega 3 originam ecosanoides de características anti-inflamatórias que são importantes para a regulação e funcionamento do processo inflamatório; os ecosanoides anti-inflamatórios têm capacidade de regularizar a neurogénese e o mecanismo neurotrófico e parecem influenciar a neurotransmissão por mecanismos ainda por descobrir; os ecosanoides derivados dos ácidos gordos ómega 3 com capacidade anti-plaquetária permitem um fluxo sanguíneo melhor. O teor de ácidos gordos ómega 3 e ómega 6 no organismo vai ditar o estado do organismo do Homem, o equilíbrio entre estes ácidos gordos no organismo permite a homeostasia do sistema inflamatório do organismo do Homem o que ajuda a harmonizar alguns sistemas biológicos que são influenciados pelos ecosanoides ⁽⁵³⁾ .

Quadro 3. Resumo conclusão da influência dos ácidos gordos ómega 3 no organismo do Homem.

Os ácidos gordos ómega 3 são importantes para a integridade e dinâmica da membrana e podem modular a actividade de proteínas transmembranares como os receptores da membrana neuronal e os canais iónicos ^(43, 51, 55, 56). Influenciam os processos de mielinização neuronal devido à influência que têm sobre os PPARs ^(21, 29, 33). São também importantes para o processo inflamatório devido à acção dos seus derivados ecosanoides ^(10, 29), e para a neurogénese e mecanismo neurotrófico devido à acção reguladora ainda incerta dos seus ecosanoides sobre estes processos.

5 Influência dos ácidos gordos ómega 3 na depressão

O aumento da incidência de depressão nos países ocidentais tem sido associado às alterações que a alimentação tem vindo a sofrer ao longo do tempo ^(2, 3), principalmente devido a desequilíbrios nutricionais como um défice em ácidos gordos ómega 3 no organismo do Homem ⁽⁵⁷⁾ mas também a desproporcionalidade entre ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 ^(15, 21, 28).

5.1 Influência na hipótese monoaminérgica

A hipótese monoaminérgica refere a depressão como resultado da desregulação da neurotransmissão, essencialmente devido a um défice de neurotransmissores na fenda sináptica. Crê-se que um défice em ácidos gordos ómega 3 na membrana pode conduzir à desregulação de alguns sistemas biológicos dependentes da integridade e dinâmica da membrana, como acontece com a neurotransmissão ^(21, 43, 55, 56, 60). Quando o organismo se encontra sob forte stress emocional, algumas enzimas, como a fosfolípase A2, fixam-se na membrana celular ^(26, 29) e removem ácidos gordos dos fosfolípidos, o que pode desestabilizar a membrana neuronal, sendo os receptores de neurotransmissores (serotonina e dopamina) dependentes da estabilidade da membrana neuronal, a acção da fosfolípase A2 pode levar à desregulação da actividade destes receptores e conduzir à diminuição da captação de neurotransmissores na fenda sináptica ^(21, 29), o que pode estar relacionado com a génese da depressão. Segundo a literatura, o ácido gordo mais relacionado com a depressão é o DHA ^(10, 25, 56, 59, 60) e de acordo com alguns autores um défice de DHA está associado à disfunção e

instabilidade da membrana neuronal, facto que pode consequentemente influenciar o processo de neurotransmissão ⁽⁵⁶⁾. Ensaio realizados em animais demonstraram que o défice em DHA a nível cerebral no período peri-natal se encontra associado à diminuição da arborização neuronal, a défices neurocognitivos e alterações comportamentais (ansiedade, agressividade e depressão) ⁽⁴³⁾. Inclusivamente, um estudo pós-mortem em pacientes depressivos demonstrou que os níveis de DHA se encontravam alterados (-22%) no córtex orbito-frontal quando comparados com indivíduos não depressivos ⁽⁶⁰⁾. De acordo com alguns estudos os ácidos gordos ómega 3 podem também ter a capacidade de aumentar a neurotransmissão de serotonina, sendo que participam na modulação deste neurotransmissor e permitem aumentar a sua disponibilidade na fenda sináptica ^(15, 21, 34). Acresce dizer que estes ácidos gordos parecem ter capacidade de modular a biossíntese e a acumulação de fosfatidilserina, que é o fosfolípido responsável por estimular a libertação de alguns neurotransmissores entre os quais a dopamina ^(34, 55). Acresce dizer que um desequilíbrio entre ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 no organismo parece estar relacionado com a desregulação da neurotransmissão de serotonina ⁽⁵⁶⁾, mas o mecanismo adjacente não está esclarecido.

5.2 Influência na hipótese neuroinflamatória

A hipótese neuroinflamatória descreve a depressão como resultado da desregulação do processo inflamatório, com um aumento de citocinas circulantes e de eicosanóides, o que pode influenciar a neurotransmissão. De acordo com alguns estudos, indivíduos depressivos apresentavam níveis elevados de

marcadores inflamatórios ^(10, 18, 53), correspondendo a um estado pró-inflamatório do organismo que poderá advir de um excesso de ácidos gordos ómega 6 e seus derivados ecosanoides no organismo ^(10, 21). Logo os ácidos gordos ómega 3, mais propriamente o EPA têm capacidade de modular a produção de citocinas e de ecosanoides derivados de AA ^(3, 10, 18, 21, 33, 61) e conseqüentemente equilibrar o processo inflamatório ^(18, 51), efeito este que poderá ter influência no estado depressivo do indivíduo ⁽¹⁰⁾. Acresce dizer que a influência de DHA nesta hipótese pode incidir sobre a capacidade que este ácido gordo tem de inibir a libertação de citocinas dependentes de ecosanoides ⁽¹⁰⁾ e diminuir a quantidade de AA disponível para formar ecosanoides de características inflamatórias. De acordo com alguns autores as PG derivadas do EPA podem estar relacionadas com a integridade neuronal ^(24, 33), sendo que conferem aos neurónios a capacidade de produzirem com sucesso e em condições de normalidade fisiológica, mensageiros químicos e moduladores neuronais necessários ao funcionamento cerebral e à neurotransmissão ⁽²⁴⁾. A desproporcionalidade entre ácidos gordos ómega 6 e ómega 3 no organismo do homem pode ser um factor de risco para o homem vir a desenvolver depressão e doenças inflamatórias. Sabe-se que o stress se encontra associado à estimulação de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a inflamação do organismo do Homem ⁽⁶³⁾, o que poderá estar relacionado com a depressão. Num dos estudos observou-se uma associação entre a depressão e a síndrome metabólica, sendo a inflamação um factor presente em depressivos com síndrome metabólica ⁽⁶²⁾. Desta forma e uma vez que os ácidos gordos ómega 3 têm capacidade de regular a inflamação do organismo, eles podem ter também influência na síndrome metabólica ⁽⁶²⁾.

5.3 Influência na hipótese neurogénica

A hipótese neurogénica relaciona a depressão com uma desregulação da neurogénese que parece influenciar a neurotransmissão. Ainda não existe uma explicação para a regulação da neurogénese do adulto ⁽¹⁴⁾, mas de acordo com alguns autores os ácidos gordos ómega 3 parecem actuar como favorecedores deste processo ^(15, 20) consequentemente influenciar a neurotransmissão. A influência dos ácidos gordos ómega 3 sobre a neurogénese pode passar pela acção inibitória que os seus ecosanoides derivados têm sobre as PG e citocinas que inibem a expressão dos factores neurotróficos ^(20, 25) que são promotores da neurogénese ^(15, 16, 20). No entanto, de que forma é que se processa essa influência e que mecanismo se encontra associado permanece por descobrir.

5.4 Influência na hipótese neurotrófica

A hipótese neurotrófica relaciona a depressão com uma desregulação do mecanismo neurotrófico que leva à diminuição na expressão de CREB e BDNF ^(15, 16). Esta desregulação pode estar relacionada com um desequilíbrio da resposta inflamatória, com um aumento de citocinas pro-inflamatórias como a IL-1, a IL2 e a IL6 e as PG de série 2, pois estas moléculas podem inibir a síntese de CREB e BDNF essenciais ao mecanismo neurotrófico ^(15, 28). Os ácidos gordos ómega 3 podem ajudar a regular o mecanismo neurotrófico e promover a produção de factores neurotróficos ^(15, 25, 28), devido à sua acção inibitória sobre as citocinas e PG responsáveis pela desregulação do mecanismo neurotrófico. No entanto, esta relação ainda não está verdadeiramente esclarecida.

5.5 Resumo conclusão

	Explicação	Influência do ómega 3
Monoaminérgica	Desregulação da neurotransmissão e a nível da fenda sináptica défice de neurotransmissores.	Os ácidos gordos ómega 3 parecem ter capacidade de influenciar a neurotransmissão, conduzindo à diminuição da captação de neurotransmissores na fenda sináptica ou permitindo aumentar a sua disponibilidade na fenda sináptica e podem também influir na dinâmica da membrana a nível dos seus receptores e canais iónicos.
Neuroinflamatória	Desregulação do sistema inflamatório que pode influenciar a neurotransmissão.	Os ácidos gordos ómega 3 ajudam a regular e equilibrar o processo inflamatório, devido ao efeito que os ecosanoides derivados destes ácidos gordos têm sobre as moléculas inflamatórias. A harmonização do sistema inflamatório necessita de um equilíbrio de ómega 6 e ómega 3 o organismo.
Neurogénica	Desregulação da neurogénese que pode influenciar a neurotransmissão.	Os ácidos gordos ómega 3 têm capacidade de influenciar a neurogénese, essencialmente pelo efeito que os seus ecosanoides têm sobre o mecanismo neurotrófico e os factores neurotróficos, como o BDNF que é um dos neurotróficos mais importantes e activos na neurogénese.
Neurotrófica	Desregulação do mecanismo neurotrófico pode influenciar a neurotransmissão.	Os ácidos gordos ómega 3 podem regular o mecanismo neurotrófico e a libertação dos seus factores neurotróficos como o BDNF que parece ter capacidade de induzir um efeito trófico na neurotransmissão.

Quadro 4. Resumo conclusão sobre a possível influência dos ácidos gordos ómega 3 nas hipóteses da depressão.

6 Estudos epidemiológicos

A influência dos ácidos gordos ómega 3 na depressão tem vindo a ser alvo de vários estudos. No entanto, muitos dos estudos analisados geram alguma controvérsia.

6.1 Consumo de peixe

Alguns estudos epidemiológicos associam a ingestão de alimentos ricos em ómega 3 e a depressão. Um dos estudos demonstrou forte relação entre a quantidade de peixe consumido *per-capita* e a taxa de depressão, verificando que os países com maior consumo de peixe apresentavam menor prevalência desta patologia, quando comparados com os países ocidentais ⁽⁶⁴⁾. Inclusive uma pesquisa realizada na Finlândia ⁽⁶⁵⁾ demonstrou forte correlação entre uma ingestão adequada de alimentos ricos em ácidos gordos ómega 3 e menor incidência de depressão na população, principalmente nas mulheres ⁽⁶⁵⁾.

6.2 Análise bioquímica dos níveis de ómega 3

Alguns estudos bioquímicos relacionam a composição das membranas dos eritrócitos em ácidos gordos com a depressão, pois a membrana reflecte a ingestão de ácidos gordos pela dieta. A maioria dos estudos bioquímicos analisados demonstrou correlação positiva entre alteração nos perfis lipídicos da membrana, essencialmente em ácidos gordos ómega 3, e depressão. Sendo que alguns destes estudos revelaram, em análises realizadas a indivíduos

depressivos e não depressivos (controlo), que os depressivos apresentavam uma desproporcionalidade entre ácidos gordos ómega 6 e ómega 3, havendo maiores níveis de ómega 6 nessas membranas ^(18, 18, 66-68). Em todos estes estudos bioquímicos foi demonstrado que a maioria dos indivíduos depressivos apresentava um défice de ácidos gordos ómega 3 na membrana dos seus eritrócitos comparados com o grupo de controlo. Desta forma, um défice de ácidos gordos ómega 3 no organismo e a desproporção entre estes ácidos gordos e os ómeas 6 parecem estar relacionados com a depressão. No entanto, apesar de interessantes, estes resultados não se devem generalizar, pois mais estudos são necessários para avaliar essa relação e muitos factores devem ser considerados.

6.3 Depressão pós-parto

Muitos dos estudos que relacionam a depressão com ácidos gordos ómega 3, incidem na depressão pós-parto. Um dos estudos demonstrou uma correlação positiva entre depressão pós-parto e baixa ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos ómega 3 ⁽⁶⁹⁾. De acordo com a maioria dos estudos analisados a ingestão adequada de alimentos ricos em ácidos gordos ómega 3 previne a depressão pós-parto, permite complementar as reservas da mãe e suprir as necessidades acrescidas do bebé ^(40, 69-73). Inclusive, um dos estudos revelou que um défice em ácidos gordos ómega 3 no organismo da mulher gestante pode aumentar a sua vulnerabilidade para o aparecimento da depressão após o parto ^(40, 69, 74). Com efeito, foi aferido que um aumento de 1% de DHA plasmático se encontra relacionado com uma redução de 59% na sintomatologia depressiva no período

pós-parto ⁽⁶⁹⁾. Dada a importância que este ácido gordo tem para a mãe e para a criança, é de realçar que uma alimentação adequada, variada, com um consumo adequado de alimentos naturalmente ricos em ácidos gordos ómega 3 pode ajudar a prevenir a depressão pós-parto.

6.4 Suplementação em ácidos gordos ómega 3

Os suplementos em ácidos gordos ómega 3 participaram na primeira demonstração do efeito dos nutrientes na estrutura e actividade cerebral, demonstrando que a suplementação de fórmulas lácteas com ácidos gordos ómega 3 era determinante para a acuidade visual, cerebral e intelectual da criança ⁽⁷⁵⁾. Muitos dos estudos referentes ao uso de suplementos de óleos de peixe (ricos em DHA e EPA) como complemento do tratamento da depressão demonstraram benefícios em pacientes depressivos, com redução do quadro depressivo ⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾. Inclusive, um dos estudos demonstrou resultados promissores no tratamento da depressão em crianças ⁽⁸¹⁾. Um dos estudos analisados, que avaliava a relação entre depressão e doentes com Parkinson, revelou que o uso de suplementos de óleos de peixe quando aliado à farmacoterapia estandardizada melhorava o quadro depressivo dos pacientes parkinsónicos e depressivos ⁽⁷⁶⁾.

De acordo com alguns estudos, o uso de suplementos de EPA isolado apresenta benefícios mais significativos que o uso de suplementos de DHA, na sintomatologia depressiva quando associados à farmacoterapia protocolar ^(82, 83), talvez se deva à capacidade mais eficiente do EPA regular a inflamação. Desta

forma, é possível afirmar que a suplementação em ácidos gordos ómega 3 poderá ser considerado como um agente terapêutico a explorar no contexto das desordens psiquiátricas, principalmente quando associadas ao tratamento protocolar, devido à sua elevada tolerabilidade ⁽⁷⁷⁾. No entanto, não há conformidade na duração de tratamento, no tipo de suplementos e na posologia mais adequada a administrar. Acresce dizer que a suplementação deverá ser sempre acompanhada de uma ingestão adequada de alimentos ricos em antioxidantes, de forma a prevenir a peroxidação lipídica.

A maioria dos estudos sobre suplementação em ácidos gordos ómega 3 revelaram-se benéficos como complemento do tratamento da depressão, porém, é de referir, que alguns estudos analisados revelaram que o uso de suplementos de ácidos gordos ómega 3 no tratamento da depressão não surtia qualquer efeito ou alteração relevante no organismo do indivíduo depressivo ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Existem várias explicações possíveis que poderão justificar estes resultados. A título de exemplo, alguns dos pacientes poderiam não apresentar qualquer défice de ácidos gordos ómega 3 na alimentação e no organismo e, conseqüentemente, a suplementação não surtiria qualquer efeito; a depressão destes pacientes poderia advir de situações emocionais externas; ou inclusive as doses standardizadas para alguns dos estudos não serem as mais adequadas ou o tempo de tratamento ser o suficiente para surtir o efeito desejado. Não obstante as várias explicações possíveis, não existe uma explicação plausível para essa diferença nos efeitos dos ácidos gordos ómega 3 e na depressão, pelo que a verdadeira influência destes ácidos gordos na depressão e os mecanismos que envolvem o possível efeito devem ser alvo de estudos futuros.

6.5 Resumo conclusão

A maioria dos estudos reflectiu uma influência dos ácidos gordos ómega 3 na depressão. A nível da ingestão alimentar ficou demonstrado que uma alimentação rica em ácidos gordos ómega 3 derivado do consumo de peixe se relaciona com uma menor incidência de depressão. De acordo com análises bioquímicas aos níveis de ácidos gordos na membrana dos eritrócitos verificou-se que indivíduos depressivos apresentavam défices de ómega 3 e desproporção entre ómega 6 e ómega 3, com excesso de ómega 6, quando comparados com indivíduos do grupo de não depressivos.

A maioria dos estudos analisados sobre a suplementação demonstrou que o uso de suplementos de ácidos gordos ómega 3 como complemento do tratamento da depressão surtia efeitos benéficos na sintomatologia depressiva. No entanto, e apesar de não haver consenso sobre o tipo e a posologia de ácidos gordos ómega 3 a recomendar, a suplementação através de óleos de peixe na mulher nos períodos de gestação e pós-parto deveria ser considerada como alternativa ao consumo de peixe, dada a sua contaminação com metais pesados como o mercúrio e o chumbo.

7 Conclusão final

O Homem é um ser único com uma individualidade bioquímica, fisiológica e psicológica. Desta forma, para complementar o diagnóstico da depressão e adequar o tratamento ao paciente deveriam ser considerados e analisados

factores como a predisposição genética, o período de vida em que o indivíduo se encontre, o ambiente social, económico e familiar que envolve o paciente, o estado emocional, o género, idade e o estilo de vida (alimentação e actividade física). Sabe-se que aliar uma alimentação equilibrada e a prática regular de actividade física à psicoterapia e farmacoterapia melhora o tratamento da depressão.

O crescente número de estudos disponíveis demonstrou-me que a alimentação se encontra envolvida em quase todas as patologias da actualidade, e a depressão não é excepção. No âmbito deste trabalho os ácidos gordos ómega 3 revelaram-se verdadeiramente interessantes, devido essencialmente à sua importância para a integridade e dinâmica da membrana e para o sistema inflamatório.

Os ácidos gordos ómega 3 são verdadeiramente essenciais, não somente porque o organismo do Homem não possui o sistema enzimático necessário à sua síntese, mas também porque se revelam importantes para a homeostasia e dinâmica do organismo do Homem e seus sistemas biológicos. No entanto, os mecanismos envolvidos na influência que possam ter na depressão permanecem por esclarecer. De acordo com a análise bibliográfica não é possível afirmar com veemência que os ácidos gordos ómega 3 se encontrem directamente relacionados com a génese da depressão e sejam eficientes como tratamento desta patologia. São necessários estudos prospectivos para desvendar a influência destes ácidos na depressão e quais os seus efeitos nessa patologia.

Durante o processo de elaboração deste trabalho surgiram algumas dúvidas:

- A evolução alimentar conduziu a alterações consideráveis na alimentação, mas o Homem não sofreu mudanças biológicas ou fisiológicas. O Homem poder-se-á ter adaptado aos novos padrões alimentares, no entanto, com esta adaptação surgiu, quase simultaneamente, um aumento de incidência de doenças degenerativas como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, síndrome metabólica, cancro e depressão. Será este quadro evolutivo resultado de uma adaptação desadequada do organismo do Homem ao novo padrão alimentar?
- Factores como a diminuição de apetite e de ingestão alimentar são característicos em alguns casos de depressão. Será que a depressão leva ao défice de ácidos gordos ómega 3 no organismo? Ou será que um défice na ingestão de ácidos gordos ómega 3 aumenta a vulnerabilidade do indivíduo para a depressão?
- A desregulação do sistema inflamatório pode resultar de uma alimentação desequilibrada e pode estar relacionada com algumas patologias como a diabetes mellitus, síndrome metabólica e também da depressão. Desta forma, será esta desregulação inflamatória a causa da depressão? Ou será a depressão um factor de risco para a desregulação do mecanismo inflamatório?

8 Análise crítica

Muitos dos estudos epidemiológicos analisados não eram congruentes, alguns revelaram grande heterogeneidade nos resultados, no desenho do estudo e na

população estudada. A diversidade de resultados obtidos parece, no entanto, reflectir que a individualidade bioquímica e fisiológica pode e deve influenciar os resultados.

Existe muita informação sobre a relação entre ácidos gordos ómega 3 e depressão. No entanto, procurei limitar a área de análise às hipóteses que a maioria dos trabalhos considerava possível. Verifiquei que grande parte das doenças de foro inflamatório se encontram associadas aos ácidos gordos ómega 3, e algumas delas se relacionam com a depressão. No entanto, esta é uma área em que muito permanece por descobrir e investigar.

Referências bibliográficas

- 1) Acesso a < www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/> em Junho 2009.
- 2) Simopoulos AP.: *Human Requirement for N-3 Polyunsaturated Fatty Acids*. Poultry Science. 2000; 79 (7):961-970.
- 3) Colin A., Reggers J, Castronovo V. and Ansseau M.: *Lipids, depression and suicide*. Encephale. 2003; 29(1):49-58
- 4) S. Boyd Eatona et al. *Dietary Intake of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during the Paleolithic*. Simopoulos AP (Ed): *The Return of n-3 Fatty Acids into the Food Supply*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 1998, vol 83:12–23
- 5) Simopoulos, A.P.: *Evolutionary aspects of diet, the ómega 6/ómega 3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases*. Biomed pharmacother. 2006; 60:502-507.
- 6) Acesso a < http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ > em Junho de 2009.
- 7) Risby, E. D. et al. *Mood disorders*. Cap.IV. in Stoudewise, A. *Clinical psychiatry for medical students*. 3ª Ed. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia. 1998; pp: 255-256
- 8) Costa N. F., Maltez J. C. *Depressão*. In Cordeiro J.C.D. *Manual de Psiquiatria clínica*. 2ª Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa. 2002; pp: 554-567.
- 9) <<http://www.minsaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/saude+mental/depressao.htm>> Acesso em Agosto de 2009
- 10) Valenzuela, A. *Docosahexaenoic acid (DHA) an essential fatty acid for the proper functioning of neuronal cells: their role in mood disorders*. Grasas y aceites. 2009; 60:203-212.
- 11) Gelder, M. et al.: *Mood disorders*. Psychiatry. 3ªEd. Oxford University press. 1996; Cap.VIII pp:197-199
- 12) Acesso a < <http://allpsych.com/disorders/dsm.html>> em Julho 2010
- 13) Acesso a <<http://www.who.int/classifications/icd/en>> em Janeiro 2010
- 14) Acesso a <<http://www.brasilclinicas.com.br/artigos/ler.aspx?artigoID=61>> em Janeiro 2010.

- 15) Logan, A.C.: *Neurobehavioral aspects of ómega-3 fatty acids: possible mechanism and therapeutic value in major depression*. Omega -3/Depression, Alternative Medicine Review. 2003; 8:410-425.
- 16) Gonçalves, F. A. and Coelho, R.: *Depressão e tratamento apoptose, neuroplasticidade e antidepressivos*. Acta Med. Porto. 2006; 19:9-20
- 17) Parker, G., Gibson N. A., Brotchie H., Heruc G., Rees A.M., Pavlovic D. H.: *ω-3 Fatty acids and mood disorders*. American Journal Psychiatry. 2006; 163:969-978.
- 18) Maes, M., Smith R., Cristophe A., Cosyus P., Desnyder R. and Meltzer H.: *Fatty acid composition in major depression: decreased w3 fractions in colesteryl esters and increased C20: 4u6/C20:5u3 ratio in colesteryl esters and phospholipids*. Journal of affective disorders. 1996; 38:35-46.
- 19) Maes, M., Christophe A., Delange J., Altamura C., Neels H. and Meltzer H. Y.: *Lowered PUFA in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients*. Psychiatry research. 1999; 85:275-291
- 20) Belts B. S., Tlusty M.F., Benton J. L., Sandeman D.C.: *ω-3 Fatty acid upregulate adult neurogenesis*. Neuro. Scie. Lett. 2007; 415(2):154-158.
- 21) Hagg, M.: *Essential Fatty Acids and the Brain*. Canadian Journal of psychiatry. 2003; 48:195-203.
- 22) Scorza F. A., Guerra A. B. G., Cavalheiro E. A., Calil H. M.: *Neurogênese e depressão: etiologia ou nova ilusão?* Rev. Bras. Psiquiatr. 2005; 27(3):249-253
- 23) Yehuda, S.: *Neurobiology of lipids*. 2002, Vol.1, 2: 5-7. Yehuda. Publicado online 15 de Julho 2002, Disponível em: < <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/2/> >
- 24) Logan A. C.: *Omega 3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional*. Lipids in health and disease. 2004: 3: 25.
- 25) Wu, A., Ying Z. and Gomez-Pinilla F.: *Dietary omega 3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats*. Journal of neurotrauma. 2004; 21(10):1457-1467.
- 26) Mckee, T. and Mckee, J.R. *Lipids and membranes*. In Biochemistry in an introduction. MacGraw Hill. 1999; Cap.IX, pp:216-221.

- 27) Hagg M.: *Poly-unsaturated fatty acids: their celular role and clinical applications*. The Medicine Journal. 2001; 43:13-17
- 28) Lands, W. E. M.: *Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids*. The FASEB Journal. 1992; 6:2530-2535.
- 29) Andrade, P. M. M. and Carmo, M. G. T.: *Ácidos graxos n-3: um link entre ecosanoides, inflamação e imunidade*. Mn- metabólica. 2006; 8:135-143
- 30) World Health Organization. *Joint Consultation: fats and oils in human nutrition*. Nutr Rev. 1995; 53(7):202-5.
- 31) Martin C.A. et al: *Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos*. Rev. Nutr. 2006; 19(6):761-770.
- 32) Undurti, N. D.: *Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules*. Lipids in health and disease. 2008; 7:37-54.
- 33) Lakhan, S. and Vieira, K. F.: *Nutritional therapies for mental disorders*. Nutrition journal 2008, 7:2
- 34) Strontrop, J. and Campbell, M.K.: *ω -3 PUFA and depression: a review of the evidence and methodological critique*. Preventive medicine. 2006; 42:4-13.
- 35) Mckee, T. and Mckee, J.R: *Lipid metabolism*. In Biochemistry: an introduction. Cap. X. pp:250-273.
- 36) Mckee, T. and Mckee, J.R: *Aerobic metabolism*. In Biochemistry: an introduction. Cap. XI. pp:326-327.
- 37) Mazza, M., Pamponi M., Janiri L., Bria P., Mazza S.: *Omega 3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007; 31:12-26.
- 38) Shahidi, F., Wanasundara, U. N.: *Omega 3 Fatty acids concentrates: Nutritional aspects and production techniques*. Trends in food science and technology. 1998; 9:230-240
- 39) Conklin, S. M., Harris J. I., Manuck S. B., Yoo J. K., Hibbeln J. R. and Muldoon M. F.: *Serum ω -3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemia community volunteers*. Psychiatry research. 2007. 152:1-10

- 40) Tapia, A. *Ácidos grasos ómega-3 para la prevención y tratamiento de las depresiones en el embarazo y pos parto*. Revista Chilena Obstetricia y Ginecología. 2004; 69(5):399-403
- 41) Stillwell, W., Shaeikh S. R., Zeronga M., Siddiqui R., Wassal S. R.: *Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipids rafts*. *Reprod. Nutr. Dev.* 2005; 45:559-579.
- 42) Suley, R.; Stephens, T. and Tate, P.: *Organização funcional do tecido nervoso*. In *Anatomia e fisiologia*. 3ª Edição. Cap. XII: pp 389
- 43) Mcnamara R. K. and Carlson S. E.: *Role of omega 3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology*. *Prostaglandins, leukotrienes and Essential fatty acids*. 2006; 75:329-349.
- 44) Kitajka K. et al.: *Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression*. *PNAS*. 2004; 101:10931-10936.
- 45) Mirnikjoo, B., Brown S.E., Kim H. F. S., Marangell L. B., Sweat J. D., Weeber E. J.: *Protein Kinase inhibition by fatty acids*. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276:10888-10896.
- 46) Tinoco S.M.B., Sichieri R., Moura A.S., Santos F. S., Carmo M. G. T.: *Importância dos ácidos graxos essenciais e os efeitos dos ácidos graxos trans do leite materno para o desenvolvimento fetal e neonatal*. *Cad. Saude Publica*. 2007; 23(3):525-534.
- 47) Bourre, J. M.: *Acides gras ω -3 et troubles psychiatriques*. *Medicine Sciences*. 2005; 21:216-21
- 48) Bourre J. M.: *Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part II: macronutrients*. *Journal Nutrition Health Aging*. 2006; 10(5):386-399.
- 49) Kidd, P. M.: *Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior and mood: Clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids*. *Alternative Medicine review*. 2007; 12:207-227
- 50) Stillwell W. and Wassal S. R.: *Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid*. *Chem. Phys. lipids*. 2003; 126(1):1-27
- 51) Freeman, M. P. et al.: *ω -3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry*. *Jour. Clin. Psychiatry*. 2006; 67:12
- 52) Moura, P.: *Lípidos e imunidade*. *Medicina Interna*. 2003; 10:23:27

- 53) Calder P.C.: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J. Clin. Nutr.* 2006; 83:1505-1519
- 54) Simopoulos A. P.: *Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases.* American College of Nutrition Journal. 2002; 21:495–505
- 55) Williams, A.L., Katz D., Ali A., Girard C., Goodman J. and Bell I.: *Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression?* *Journal of affective disorders.* 2006; 93:117-12
- 56) Riemer, S., Maes M., Christophe A. and Riet W.: *Lowered ω -3 FUFAs are related to major depression, but not to somatization syndrome.* *Journal of Affective Disorders.* 2009; xxx:xxx-xxx
- 57) Young, C.; Martin, A.: *Omega-3 fatty acids in mood disorders: an overview.* *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2003; 25(3):184-7
- 58) Pawels E. K. and Voterrani D.: *Fatty acids facts, Part I. Essential fatty acids as treatment for depression, or food for mood?* *Drug news perspect.* 2008; 21(8):446-451
- 59) Chalon S., Vancassel S., Zimer L., Guilloteau G.: *Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission.* *Lipids.* 2001; 36(9):937-944.
- 60) Mcnamara R. K., Hahn C. G., Jandacek R., Rider T., Tso P., Stanford K. E. and Richtand N. M. : *Selective deficits in the omega 3 fatty acids docosahexaenoic acid in the post-mortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder.* *Prostaglandins, leukotrienes and Essential fatty acids.* 2007; 62:17-24.
- 61) Young G. and Conquer J.: *Omega 3 fatty acids and neuropsychiatric disorders.* *Reprod. Nutr. Dev.* 2005; 45(1):1-28
- 62) Capuron L.: *Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link?* *Biol. Psychiatry.* 2008; 64(10): 896-900.
- 63) Kiecolt-Glaser J.K, Belury M.A, Porter K., Bevesdorf D. Q. Lemeshow S., Glaser R. : *Depressive symptoms, ω 6: ω 3 fatty acids, and inflammation in older adults.* *Psychosomatic Medicine.* 2007; 69:217-224.
- 64) Hibbeln J.R.: *Fish consumption and major depression.* *Lancet.* 1998; 351:1213.
- 65) Timonen, M., Horrobin D., Jokelainen J., Laitinen J., Huva A. and Rasanen P.: *Fish consumption and depression: the northern Finland 1966 birth cohort study.* *Journal of affective disorders.* 2004; 82:447-452

- 66) Adams, P. B., Lawson S., Sanigorski A. and Sinclair A. J.: *Arachidonic Acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression*. *Lipids*. 1996; 31: 157-161.
- 67) Peet, M., Murphy B., Shay J. and Horrobin D.: *Depletion of ω -3 fatty acids levels in red blood cell membranes of depressive patients*. *Biol. psychiatry*. 1998; 43:315-319.
- 68) Edwards, R., Peet M., Shay J. and Horrobin D.: *Omega-3 polyunsaturated fatty acid level in the diet and in the red blood cell membranes of depressed patients*. *Journal of Affective Disorders*. 1998; 48:149-155.
- 69) Hibbeln, J. R. *Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis*. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 69:15-29.
- 70) Bourre, J.M. *Dietary omega 3 fatty acids for women*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2007; 61:105-112.
- 71) Freeman, M. P.: *ω -3 fatty acid and perinatal depression: a review of the literature and recommendation for future research*. *Prostaglandines Leukotrienes essential fatty acids*. 2005; 75:291-297.
- 72) Laura A. Colangelo, et al. *Higher dietary intake of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women*. *Nutrition*. 2009; 25:1011-1019
- 73) Silva R. B. D., Miranda P. F. and Soares E. A.: *A importância dos ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação*. *Revista Brasileira Saúde Materna e Infantil* 2007. 7 (2): 123-133
- 74) Rees A. M., Austin M-P, Owen C. and Parker G.: *Omega 3 deficiency associated with perinatal depression: case control study*. *Psychiatry research*. 2009; 166:254-259.
- 75) Bourre J. M.: *Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behavior, stress, depression, dementia and aging*. *Journal Nutrition Health aging*. 2005; 9(1):31-38.
- 76) Silva T. M., Munhez R. P., Alvarez C., Naliwaiko K., Kiss A., Andreatini R. and Ferraz A. C.: *Depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega 3 fatty acid supplementation*. *Journal of Affective Disorders*. 2008; 111:351-359.

- 77) Kohastu, W.: *Nutrition and depression*. Diet and nutrition. 2005; 1:474-476.
- 78) Mischoulon, D. et al. *A double-blind dose finding pilot study of docosahexaenoic acid (DHA) for major depressive disorder*. European Neuropsychopharmacology. 2008; 18:639-645
- 79) Su K. P., Huang S. Y., Chin C. C. and Shen W. W.: *Omega 3 fatty acids in major depressive disorder a preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. European Neuropsychopharmacology. 2003; 13:267-271.
- 80) Su K. P.: *Biological mechanisms of antidepressant effect of omega 3 fatty acids: How does fish oil act as a "mind-body interface"?* Neurosignals. 2009; 17:144-152.
- 81) Nemets, H., Nemets B., Apter A., Bracha Z. and Belmaker R. H.: *Omega 3 treatment of childhood depression: A controlled, Double-Blind Pilot Study*. American Journal Psychiatry. 2006; 163:1098-1100
- 82) Peet M. and Horrobin D. F.: *A dose ranging of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs*. Arch. Gen. Psychiatry. 2002; 59:913-919.
- 83) Nemets, B., Stahl Z. and Belmaker R. H.: *Addition of omega 3 fatty acids to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder*. American Journal Psychiatry. 2002; 159:477-479.
- 84) Marangell, L., Martinez J. M., Zboyan H. A., Kertz B., Kim H. F. S. and Puryear L. J.: *A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Treatment of Major Depression*. American Journal Psychiatry. 2003; 160:996-998
- 85) Hakkarainen, R., Portonen T., Haukka J., Virtamo J., Albanes D. and Lannquist J.: *Is low dietary intake of ω -3 fatty acids associated with depression?* American Journal Psychiatry. 2004; 161:567-569
- 86) Silvers, K. M., Wooley C. C., Hamilton F. C., Watts P. M. and Watson R. A.: *Randomized double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression*. Prostaglandins Leukotrienes and Fatty Acids. 2005; 72:211-218.

ANEXOS

Índice de anexos

Anexo A. Fontes alimentares de ácidos gordos ómega 3.....	43
---	----

Anexo A

Fontes alimentares de ácidos gordos ômega 3

Alimentos	18:3 n-3 (ALA) (mg/g)	20:5 n-3 (EPA) (mg/g)	22:6 n-3 (DHA)(mg/g)
Carne bovina ¹	0,4	-	-
Carne de frango ¹	2,5	0,2	0,2
Bagre ³	1,8	1,2	2,2
Carpa ²	3,5	3,1	1,5
Salmão ²	3,8	4,1	14,3
Sardinha ¹	5,0	4,7	5,1
Tilápia ²	0,5	-	1,3
Truta ²	2,0	2,6	6,7
Leite de vaca ¹	0,8	-	-
Leite de cabra ¹	0,4	-	-
Salsicha (bovina) ¹	0,5	-	-
Ovos (galinha) ¹	0,5	-	01,1

¹ Alimento fresco; ² Cozido; ³ Grelhado.

Tabela 1. Concentração de ácidos gordos ômega 3 em alimentos de origem animal (adaptado de 31).

	Alimentos	18:3 n-3 (ALA) (mg/g)
Hortaliças	Agrião ¹	1,8
	Alface ¹	0,9
	Brócolos ¹	1,1
	Beldroega ¹	4,1
	Couve ¹	1,8
	Couve-flôr ¹	1,7
	Espinafre ¹	1,3
	Hortelã ¹	2,0
Fruta	Abacate ¹	1,3
	Banana ¹	0,3
	Papaia ¹	0,3
	Manga ¹	0,1
	Morango ¹	0,7
Cereais e leguminosas	Arroz ²	0,1
	Aveia ¹	1,1
	Ervilha ²	0,3
	Feijão ²	1,1
	Lentilha ²	0,4
	Milho ²	1,8
Soja ²	6,0	
Óleos	Canôla	93,0
	Linhaça	533,0
	Milho	11,6
	Oliva	7,60
	Soja	68,0

¹ Alimento cru; ² Alimento cozido.

Tabela 2 Concentração de ácidos gordos ômega 3 em alimentos de origem vegetal (adaptado de 31).