

PSIQUIATRIA NUTRICIONAL DE PRECISÃO: SUPLEMENTAÇÃO DE EPA ÔMEGA-3 E VITAMINA D NA DEPRESSÃO — UMBRELLA REVIEW E SÍNTESE QUANTITATIVA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

PRECISION NUTRITIONAL PSYCHIATRY: OMEGA-3 EPA AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN DEPRESSION — AN UMBRELLA REVIEW AND QUANTITATIVE SYNTHESIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

PSIQUIATRÍA NUTRICIONAL DE PRECISIÓN: SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3 EPA Y VITAMINA D EN LA DEPRESIÓN: REVISIÓN GENERAL Y SÍNTESIS CUANTITATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Fernando Campos Barbosa¹, Débora Dutra², Rodrigo Martins Tadine³, Janaina Drawanz Pereira Rezende⁴, Bruno Fracassi⁵, Emiliana Junqueira da Silva⁶

DOI: 10.54899/dcs.v23i86.4373

Recibido: 22/12/2025 | Aceptado: 19/01/2026 | Publicación en línea: 28/01/2026.

RESUMO

Background: Vitamina D e ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa (EPA/DHA) têm sido implicados na fisiopatologia dos transtornos depressivos por mecanismos neuroinflamatórios, neuroendócrinos e de plasticidade sináptica. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e meta-análises recentes, contudo, mostram resultados heterogêneos. Objetivo: Integrar criticamente as evidências de meta-análises de ECRs sobre suplementação de ômega-3 e vitamina D em adultos com sintomas depressivos, enfatizando (i) formulações específicas (EPA-predominante vs DHA; doses de vitamina D), (ii) contextos clínicos (depressão maior, comorbidades metabólicas, deficiência basal) e (iii) implicações para uma psiquiatria nutricional de precisão. Métodos: Revisão sistemática de meta-análises e ECRs conduzida segundo PRISMA 2020, abrangendo PubMed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, Web of Science e Cochrane Library até novembro de 2025. Foram incluídas meta-análises de ECRs em adultos com sintomas depressivos e suplementação de ômega-3 ou vitamina D versus placebo. Extraímos tamanhos de efeito padronizados (SMD/Hedges g), características das populações, formulações e doses. A síntese quantitativa é secundária: utilizamos exclusivamente estimativas e intervalos de confiança

¹ Doutor em Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil. E-mail: fernando.integratividade@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7903-6238>

² Especialista em Citologia Oncótica, Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil. E-mail: university.enterprise@outlook.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2418-7127>

³ Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN), São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: university.enterprise@outlook.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2271-2247>

⁴ Doutora em Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: university.enterprise@outlook.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0642>

⁵ Especialista em Fisiatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: university.enterprise@outlook.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5776-5934>

⁶ Especialização em Dermatologia, Centro Universitário Faculdade das Américas (FAM), São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: university.enterprise@outlook.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6275-4532>

reportados pelos estudos originais, sem recalcular dados individuais. Resultados: Para ômega-3, meta-análise de 26 ECRs ($n \approx 2.160$) encontrou efeito global pequeno, porém significativo, sobre sintomas depressivos (SMD $-0,28$; IC95% $-0,45$ a $-0,11$), com maior benefício em depressão maior, formulações EPA-predominantes ($\geq 60\%$ EPA) e doses ≤ 1 g/dia de EPA puro [1,2]. EPA-predominante apresentou tamanhos de efeito em torno de $-0,3$ a $-0,4$, enquanto preparações ricas em DHA ou com baixo teor de EPA mostraram resultados inconsistentes [1,3]. Para vitamina D, meta-análise recente de 41 ECRs ($n=53.235$) encontrou Hedges $g -0,32$ (IC95% $-0,41$ a $-0,23$) para redução de sintomas depressivos, com grande heterogeneidade e evidência de maior benefício em doses ≥ 2.000 UI/dia e em indivíduos com sintomas clínicos ou risco elevado [4]. Em pacientes com diabetes tipo 2 e depressão, meta-análise específica de quatro ECRs ($n=161$) identificou diferença significativa a favor da vitamina D (IC95% $-0,70$ a $-0,08$; $p=0,01$) [5], apoiada por estudos transversais que associam níveis mais baixos de 25(OH)D a maior prevalência de depressão nessa população [6]. Conclusões: EPA-predominante e vitamina D configuram intervenções nutricionais com efeito antidepressivo pequeno a moderado, porém clinicamente relevante em subgrupos específicos. EPA mostra maior robustez em depressão maior unipolar, sobretudo como adjuvante a antidepressivos; vitamina D apresenta impacto mais consistente em indivíduos com comorbidades metabólicas e provável deficiência basal. Esses achados sustentam um modelo de psiquiatria nutricional de precisão, no qual a prescrição de micronutrientes é guiada por biomarcadores, contexto clínico e formulação adequada, em vez de suplementação indiscriminada.

Palavras-chave: Saúde Mental. Depressão. Ômega-3. EPA. Vitamina D. 25-Hidroxivitamina D. Meta-Análise. Psiquiatria Nutricional.

ABSTRACT

Background: Vitamin D and long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (EPA/DHA) have been implicated in the pathophysiology of depressive disorders through neuroinflammatory, neuroendocrine, and synaptic-plasticity pathways. Randomized controlled trials (RCTs) and recent meta-analyses, however, report heterogeneous findings. Objective: To critically integrate the evidence from meta-analyses of RCTs evaluating omega-3 and vitamin D supplementation for depressive symptoms in adults, with emphasis on (i) specific formulations (EPA-predominant vs. DHA; vitamin D dosing), (ii) clinical contexts (major depressive disorder, metabolic comorbidities, baseline deficiency), and (iii) implications for a precision-based model of nutritional psychiatry. Methods: Systematic review of meta-analyses and RCTs conducted according to PRISMA 2020, covering PubMed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, Web of Science, and the Cochrane Library through November 2025. We included meta-analyses of RCTs in adults receiving omega-3 or vitamin D supplementation versus placebo for depressive symptoms. We extracted standardized effect sizes (SMD/Hedges g), population characteristics, formulations, and dosing strategies. The quantitative synthesis is secondary: we rely exclusively on effect estimates and confidence intervals reported by the original studies, without recalculating individual data. Results: For omega-3, a meta-analysis of 26 RCTs ($n \approx 2,160$) found a small but significant overall effect on depressive symptoms (SMD -0.28 ; 95% CI -0.45 to -0.11), with greater benefit in major depressive disorder, EPA-predominant formulations ($\geq 60\%$ EPA), and doses ≤ 1 g/day of pure EPA [1,2]. EPA-rich preparations demonstrated effect sizes of approximately -0.3 to -0.4 , whereas DHA-dominant or low-EPA combinations yielded inconsistent results [1,3]. For vitamin D, a recent meta-analysis of 41 RCTs ($n=53,235$) reported Hedges $g -0.32$ (95% CI -0.41 to -0.23) for depressive-symptom reduction, with substantial heterogeneity and stronger effects at

doses $\geq 2,000$ IU/day and in individuals with clinically significant symptoms or elevated risk [4]. In patients with type 2 diabetes and comorbid depression, a specific meta-analysis of four RCTs ($n=161$) identified a significant benefit of vitamin D supplementation (95% CI -0.70 to -0.08 ; $p=0.01$) [5], supported by cross-sectional evidence showing lower 25(OH)D levels in depressed individuals within this group [6]. Conclusions: EPA-predominant omega-3 and vitamin D represent nutritional interventions with small-to-moderate, yet clinically meaningful antidepressant effects in specific subgroups. EPA demonstrates stronger evidence in unipolar major depression, particularly as an adjunct to antidepressants; vitamin D shows more consistent benefit in individuals with metabolic comorbidities and probable baseline deficiency. These findings support a precision-based framework in nutritional psychiatry, where micronutrient prescription is guided by biomarkers, clinical context, and optimal formulation rather than indiscriminate supplementation.

Keywords: Mental Health. Depression. Omega-3. EPA. Vitamin D. 25-Hydroxyvitamin D. Meta-Analysis. Nutritional Psychiatry.

RESUMEN

Antecedentes: La vitamina D y los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (EPA/DHA) se han implicado en la fisiopatología de los trastornos depresivos a través de mecanismos neuroinflamatorios, neuroendocrinos y de plasticidad sináptica. Sin embargo, estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECA) y metaanálisis recientes muestran resultados heterogéneos. Objetivo: Integrar críticamente la evidencia de los metaanálisis de ECA sobre la suplementación con omega-3 y vitamina D en adultos con síntomas depresivos, haciendo hincapié en (i) formulaciones específicas (con predominio de EPA vs. DHA; dosis de vitamina D), (ii) contextos clínicos (depresión mayor, comorbilidades metabólicas, deficiencia basal) y (iii) implicaciones para la psiquiatría nutricional de precisión. Métodos: Se realizó una revisión sistemática de metaanálisis y ECA según PRISMA 2020, que abarcó PubMed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, Web of Science y la Biblioteca Cochrane hasta noviembre de 2025. Se incluyeron metaanálisis de ECA en adultos con síntomas depresivos que recibieron suplementos de omega-3 o vitamina D frente a placebo. Se extrajeron los tamaños del efecto estandarizados (SMD/g de Hedges), las características de la población, las formulaciones y las dosis. La síntesis cuantitativa es secundaria: se utilizaron exclusivamente las estimaciones y los intervalos de confianza de los estudios originales, sin recalcular los datos individuales. Resultados: Para omega-3, un metaanálisis de 26 RCTs ($n\approx 2,160$) encontró un efecto global pequeño pero significativo sobre los síntomas depresivos (MDS -0.28 ; IC del 95% -0.45 a -0.11), con mayor beneficio en la depresión mayor, formulaciones predominantemente EPA ($\geq 60\%$ EPA) y dosis ≤ 1 g/día de EPA puro [1,2]. Las formulaciones predominantemente EPA mostraron tamaños de efecto alrededor de -0.3 a -0.4 , mientras que las preparaciones ricas en DHA o con bajo contenido de EPA mostraron resultados inconsistentes [1,3]. Para la vitamina D, un metaanálisis reciente de 41 ECA ($n=53,235$) encontró una g de Hedges de $-0,32$ (IC del 95%: $-0,41$ a $-0,23$) para reducir los síntomas depresivos, con gran heterogeneidad y evidencia de mayor beneficio a dosis ≥ 2.000 UI/día y en individuos con síntomas clínicos o alto riesgo [4]. En pacientes con diabetes tipo 2 y depresión, un metaanálisis específico de cuatro ECA ($n=161$) identificó una diferencia significativa a favor de la vitamina D (IC del 95%: $-0,70$ a $-0,08$; $p=0,01$) [5], respaldado por estudios transversales que asocian niveles más bajos de 25(OH)D con una mayor prevalencia de depresión en esta población [6]. Conclusiones: El EPA y la vitamina D predominantes constituyen intervenciones nutricionales con un efecto antidepresivo pequeño a moderado, pero

clínicamente relevantes em subgrupos específicos. El EPA muestra mayor robustez en la depresión mayor unipolar, especialmente como complemento a los antidepresivos; la vitamina D tiene un impacto más consistente en personas con comorbilidades metabólicas y probable deficiencia basal. Estos hallazgos respaldan un modelo de psiquiatría nutricional de precisión, en el que la prescripción de micronutrientes se basa en biomarcadores, el contexto clínico y una formulación adecuada, en lugar de una suplementación indiscriminada.

Palabras clave: Salud Mental. Depresión. Omega-3. EPA. Vitamina D. 25-Hidroxivitamina D. Metaanálisis. Psiquiatría Nutricional.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos constituem uma das principais causas de incapacidade global e de carga de doença, com impacto expressivo em mortalidade, produtividade e qualidade de vida [7]. Apesar da eficácia dos antidepressivos e da psicoterapia, uma proporção significativa de pacientes permanece com resposta parcial ou remissão incompleta, o que estimula a busca por estratégias adjuvantes seguras, acessíveis e biologicamente plausíveis.

Nesse contexto, dois micronutrientes emergem como alvos centrais da psiquiatria nutricional contemporânea: a vitamina D e os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa (AGPI n-3), em especial o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA). Receptores de vitamina D e enzimas relacionadas encontram-se amplamente distribuídos no sistema nervoso central, onde modulam expressão gênica, atividade neuroimune e síntese de neurotransmissores [8]. Níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] têm sido associados a maior risco de depressão em diversos estudos observacionais, embora nem todas as coortes reproduzam esse achado [5,6,9,10].

De forma análoga, os AGPI n-3 integram a estrutura de membranas neuronais, modulam a fluidez sináptica e influenciam a neurotransmissão serotoninérgica, dopaminérgica e glutamatérgica, além de exercerem efeitos anti-inflamatórios sistêmicos e centrais [1–3]. Meta-análises de ECRs sugerem que formulações ricas em EPA podem reduzir sintomas depressivos, sobretudo em depressão maior e como adjuvantes a antidepressivos; já o DHA isolado parece ter impacto menos consistente [1–3].

No entanto, as evidências clínicas são heterogêneas. Para vitamina D, meta-análises mais

antigas com poucos ensaios não observaram benefício global [11], enquanto revisões mais recentes, com maior número de estudos e populações diversas, apontam para um efeito antidepressivo pequeno, porém estatisticamente significativo, particularmente com doses mais altas (≥ 2.000 – 4.000 UI/dia) [4,12]. Para ômega-3, o efeito global costuma situar-se na faixa de $SMD \sim -0,2$ a $-0,3$, com maior benefício em subgrupos criteriosamente definidos [1,2].

Diante desse cenário, nosso objetivo é integrar criticamente as evidências de meta-análises de ECRs sobre vitamina D e ômega-3 em depressão, enfatizando:

1. **Formulações específicas:** EPA-predominante versus DHA; proporção EPA:DHA; doses de vitamina D.
2. **Contextos clínicos:** depressão maior; sintomas subclínicos; comorbidades metabólicas, em especial diabetes tipo 2 (DM2); deficiência basal de 25(OH)D.
3. **Implicações para uma psiquiatria nutricional de precisão**, que utilize biomarcadores e perfis clínicos para guiar intervenções, evitando suplementação indiscriminada.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de uma **revisão sistemática de meta-análises e ECRs** (umbrella review) focada em suplementação de vitamina D ou AGPI n-3 em adultos com sintomas depressivos. A estrutura segue as recomendações do PRISMA 2020, adaptadas para revisões de revisões. Quando disponível, utilizamos estimativas de efeito padronizadas (SMD, Hedges g) já calculadas nas meta-análises incluídas; **não recalculamos dados individuais**.

Fontes de Dados e Estratégia de Busca

Foram consultadas PubMed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, Web of Science e Cochrane Library, desde a origem até novembro de 2025. Utilizamos combinações de termos MeSH e palavras-livre relacionadas a:

- “depression”, “depressive disorder”, “major depressive disorder”
- “omega-3”, “n-3 polyunsaturated fatty acids”, “EPA”, “DHA”, “fish oil”
- “vitamin D”, “cholecalciferol”, “25-hydroxyvitamin D”

- “randomized controlled trial”, “meta-analysis”, “systematic review”.

Buscas adicionais foram realizadas em Acta Medica Indonesiana e Medical Journal of Indonesia para captar dados específicos em DM2 com depressão.

Critérios de Elegibilidade

Inclusão

1. Meta-análises ou revisões sistemáticas com meta-análise de ECRs que investigaram suplementação oral de vitamina D ou AGPI n-3 em adultos (≥ 18 anos) com sintomas depressivos (subclínicos ou diagnóstico formal de transtorno depressivo maior).
2. ECRs individuais não necessariamente incluídos em meta-análises, mas relevantes para subgrupos específicos (ex.: DM2 + depressão).
3. Comparação com placebo ou controle sem micronutriente.
4. Desfechos: mudança em escores de depressão medidos por escalas validadas (BDI, HDRS, MADRS, PHQ-9, GDS, entre outras).

Exclusão

1. Estudos em crianças ou adolescentes;
2. Intervenções multifatoriais em que não fosse possível isolar o efeito do micronutriente;
3. Revisões exclusivamente observacionais (usadas apenas como apoio de background);
4. Estudos de prevenção primária em populações sem sintomas depressivos (a menos que incluídos em meta-análises mistas, como descrito).

Extração de Dados

Para cada meta-análise incluída, extraímos:

- número de ECRs e de participantes;
- característica principal da população (depressão maior, sintomas depressivos, doenças médicas associadas, DM2 etc.);

- tipo de intervenção (EPA puro, EPA-predominante, DHA isolado, misturas EPA+DHA; colecalciferol em diferentes doses);
- comparador;
- tamanho de efeito padronizado (SMD/Hedges g) e intervalo de confiança (IC95%);
- heterogeneidade (I^2) e uso de modelos de efeitos fixos ou aleatórios;
- análises de subgrupo relevantes (por exemplo, EPA-predominante vs não predominante; dose de vitamina D).

Síntese Quantitativa

A síntese quantitativa é **secundária**: reproduzimos e comparamos os tamanhos de efeito já reportados nas meta-análises, destacando convergências e divergências entre elas. Quando duas meta-análises abordaram o mesmo tema com metodologias complementares, privilegiamos a mais recente e/ou com maior número de ensaios, usando a outra como verificação de robustez.

RESULTADOS

Ômega-3 em Transtornos Depressivos

Meta-Análises Globais

Uma meta-análise de 26 ECRs ($n=2.160$) avaliando suplementação de AGPI n-3 em indivíduos com diferentes formas de depressão encontrou um **efeito global pequeno, porém significativo**, com SMD $-0,28$ (IC95% $-0,45$ a $-0,11$), sugerindo redução modesta dos sintomas depressivos em comparação ao placebo [1].

A heterogeneidade entre estudos foi substancial ($I^2 \approx 59\%$), motivando análises de subgrupo por tipo de formulação:

- **EPA-predominante ($\geq 60\%$ EPA)**: apresentou efeitos mais robustos, com SMD aproximando-se de $-0,3$ a $-0,4$, especialmente quando utilizado como adjuvante em depressão maior.
- **DHA isolado**: em contraste, ensaios com DHA monoterapia mostraram SMD próximo de zero, sem benefício consistente.

- **Misturas EPA+DHA não otimizadas para EPA:** exibiram resultados intermediários e mais heterogêneos, com alguns estudos positivos e outros neutros.

Outra meta-análise, focalizada em pacientes com transtorno depressivo maior, encontrou efeitos semelhantes, com benefício mais pronunciado em preparações com alta proporção de EPA e em indivíduos com sintomas mais graves na linha de base [2,3].

Papel da Formulação (EPA vs DHA)

O padrão que emerge das análises quantitativas é consistente:

- **EPA-predominante** ($\geq 60\%$ da dose total de AGPI n-3) está associado a maiores tamanhos de efeito e a uma probabilidade mais alta de resposta antidepressiva.
- **DHA isolado** não demonstra benefício significativo, tanto em meta-análises quanto em ECRs isolados, sugerindo que o efeito antidepressivo dos AGPI n-3 se concentre no EPA [1–3].

Mecanicamente, o EPA parece exercer efeitos mais potentes sobre vias inflamatórias (redução de IL-6, TNF- α), função endotelial e modulação da neurotransmissão monoaminérgica, além de influenciar a fluidez de membranas neuronais de forma distinta do DHA [1–3].

Vitamina D e Sintomas Depressivos

Meta-Análise em Populações Gerais e Clínicas

Uma meta-análise de 41 ECRs (n=53.235) investigou o efeito da suplementação de vitamina D sobre sintomas depressivos em adultos de diferentes perfis (população geral, indivíduos em risco e pacientes com depressão ou comorbidades médicas). O resultado principal mostrou **efeito benéfico pequeno, porém significativo**, com Hedges g $-0,317$ (IC95% $-0,405$ a $-0,230$; $p < 0,001$), à custa de alta heterogeneidade ($I^2 \approx 88\%$) [4].

Os autores destacam:

- maior benefício em doses ≥ 2.000 UI/dia;
- potenciais efeitos mais expressivos em indivíduos com sintomas clínicos de depressão em comparação a populações inteiramente não deprimidas;

- qualidade de evidência global classificada como **muito baixa a baixa**, devido a risco de viés, imprecisão e inconsistência entre ensaios.

Meta-análise anterior, com menor número de estudos (6 ECRs, n=1.203), havia encontrado SMD -0,14 (IC95% -0,41 a 0,13), sem significância estatística, reforçando que as conclusões sobre eficácia dependem sensivelmente da inclusão de estudos mais recentes e de populações mais sintomáticas [11].

Diabetes Tipo 2, Depressão e Vitamina D

Em pacientes com **diabetes tipo 2 (DM2) e depressão**, a interseção entre inflamação crônica, resistência insulínica e hipovitaminose D tem sido foco de interesse crescente. Meta-análise de ECRs conduzida por Putranto et al. avaliou especificamente o efeito da vitamina D em pacientes com DM2 e sintomas depressivos [5].

Os principais achados foram:

- inclusão de **4 ECRs**, sendo 3 elegíveis para meta-análise (n=161);
- **melhora significativa** dos escores depressivos com vitamina D em comparação ao placebo, com intervalo de confiança de -0,70 a -0,08 e p=0,01 (indicando efeito pequeno a moderado, favorecendo a suplementação);
- dois ECRs individualmente positivos, sugerindo que a correção da vitamina D atua como adjuvante relevante em um contexto de inflamação metabólica.

Em paralelo, estudo transversal do mesmo grupo demonstrou que pacientes com DM2 e depressão apresentavam níveis de 25(OH)D significativamente menores do que pacientes com DM2 sem depressão (medianas 21,8 vs 26,5 ng/mL; p=0,001), reforçando a associação observacional entre hipovitaminose D e sintomatologia depressiva nessa população [6].

Síntese Quantitativa Integrada

A Tabela 1 resume de forma integrada os principais achados quantitativos.

Tabela 1. Síntese de meta-análises de ECRs em depressão

Micronutriente	Fonte principal	População-alvo	Medida de efeito (global)	Interpretação
Ômega-3 AGPI n-3 (principalmente	Liao et al., 2019 [1]; Wolters et	Depressão maior e sintomas	SMD $\approx$ -0,28 (IC95% -0,45 a -	Efeito pequeno, porém significativo, com maiores

Micronutriente	Fonte principal	População-alvo	Medida de efeito (global)	Interpretação
EPA)	al., 2021 [2]	depressivos diversos	0,11)	benefícios em formulações EPA-predominantes
Vitamina D (população geral e clínica)	Mikola et al., 2023 [4]	Adultos com sintomas depressivos variados	Hedges g -0,317 (IC95% -0,405 a -0,230)	Efeito pequeno, significativo; heterogeneidade alta; maior benefício com doses ≥ 2.000 UI/dia
Vitamina D em DM2 + depressão	Putranto et al., 2023 [5]	DM2 + depressão; 3 ECRs, n=161	IC95% para diferença de escores -0,70 a -0,08 (p=0,01)	Indica efeito pequeno a moderado, clinicamente relevante nesse subgrupo

Fonte: Autor.

Em conjunto, os dados apoiam a ideia de **efeitos antidepressivos consistentes, porém modestos**, para EPA-predominante e vitamina D, dependentes de contexto clínico, formulação e dose.

DISCUSSÃO

Principais Achados

Esta revisão sistemática de meta-análises e ECRs mostra que:

1. **Ômega-3, particularmente EPA-predominante, apresenta efeito antidepressivo pequeno a moderado**, com tamanhos de efeito em torno de SMD -0,2 a -0,3 na amostra global, e possivelmente maiores em subgrupos de depressão maior unipolar e em preparações com alta proporção de EPA [1–3].
2. **Vitamina D demonstra efeito antidepressivo globalmente pequeno**, com Hedges g -0,317 em meta-análise recente, mas com grande heterogeneidade e baixa certeza de evidência [4].
3. Em contextos de **comorbidade metabólica (especialmente DM2)**, a vitamina D alcança efeitos mais consistentes, com intervalo de confiança compatível com um efeito clínico pequeno a moderado [5]. Nesses pacientes, níveis séricos mais baixos de 25(OH)D associam-se a maior prevalência de depressão [6].

Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que **EPA e vitamina D atuam como coadjuvantes relevantes em psiquiatria nutricional**, especialmente quando utilizados em cenários de vulnerabilidade biológica definida (inflamação, deficiência nutricional,

comorbidades).

Mecanismos Biológicos e Complementaridade

Do ponto de vista mecanístico, EPA e vitamina D convergem em múltiplas vias envolvidas na depressão:

- **Modulação neuroinflamatória:**

- EPA reduz produção de eicosanoides pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico e favorece a síntese de resolvinas e protectinas anti-inflamatórias [1–3].
- Vitamina D regula expressão de citocinas, diminuindo IL-6 e TNF- α , e modulando a ativação microglial [8].

- **Plasticidade sináptica e membranas neuronais:**

- AGPI n-3 integram a bicamada lipídica das membranas neuronais, influenciando fluidez, função de receptores e transporte de neurotransmissores [1–3].
- Vitamina D interage com receptores nucleares em neurônios e células gliais, modulando expressão de genes envolvidos em crescimento neuronal, neuroproteção e neurogênese [8].

- **Eixo imunometabólico e resistência insulínica:**

- Em DM2, a inflamação crônica de baixo grau e a resistência à insulina associam-se a risco aumentado de depressão. A correção de hipovitaminose D pode atenuar esse eixo, com impacto indireto no humor [5,6].

Essa complementaridade teórica reforça a plausibilidade de combinações racionais de micronutrientes dentro de um modelo de ‘**psiquiatria nutricional de precisão**’, em que a prescrição de EPA e vitamina D é guiada por perfis inflamatórios, estado nutricional, comorbidades e uso de psicofármacos.

Implicações Clínicas

Com base nas evidências disponíveis, algumas recomendações prudentes podem ser delineadas:

1. **Ômega-3 (EPA-predominante)**

- Considerar como **adjuvante** em pacientes com transtorno depressivo maior com resposta parcial a antidepressivos, utilizando formulações com **≥60% de EPA** na dose total de AGPI n-3, em faixas de dose semelhantes às utilizadas nos ECRs (tipicamente até 1 g/dia de EPA em muitos estudos) [1–3].
- Evitar extrapolação de efeitos observados com EPA-predominante para preparações ricas em DHA ou misturas com baixo teor de EPA, que não apresentam mesma consistência de resultados.

2. Vitamina D

- Priorizar a **avaliação laboratorial de 25(OH)D** antes da prescrição, evitando suplementação indiscriminada.
- Em pacientes com **deficiência de vitamina D** e sintomas depressivos, especialmente na presença de DM2 ou outras condições inflamatórias, considerar suplementação com doses na faixa de **2.000–4.000 UI/dia**, conforme esquemas testados nas meta-análises, monitorando níveis séricos e segurança [4,5,12].
- Reconhecer que, em populações gerais sem deficiência clara, o benefício médio tende a ser menor e, em alguns cenários, pode ser nulo [11].

3. Integração com tratamentos tradicionais

- EPA e vitamina D devem ser vistos como **coadjuvantes**, não substitutos, de antidepressivos e psicoterapia.
- Em um contexto clínico real, a decisão deve considerar fatores como segurança, custo, preferência do paciente e potencial de benefício em subgrupos específicos (inflamação, DM2, hipovitaminose D).

Limitações

Esta síntese apresenta limitações importantes:

- **Desenho de umbrella review:** ao utilizarmos estimativas agregadas de meta-análises, não recalculamos tamanhos de efeito a partir de dados individuais, o que impede análises de subgrupo mais refinadas (por exemplo, nível exato de 25(OH)D em cada paciente, duração precisa do tratamento em cada ECR).
- **Heterogeneidade elevada:** sobretudo no caso da vitamina D, a heterogeneidade entre ensaios é alta, refletindo diferenças de dose, duração, populações e escalas de avaliação.

- **Risco de viés e qualidade da evidência:** diversas meta-análises classificam a certeza das evidências como baixa ou muito baixa, o que recomenda cautela na interpretação dos tamanhos de efeito [4,11].
- **Possível viés de publicação:** tanto para ômega-3 quanto para vitamina D, não se pode descartar que estudos negativos menores estejam sub-representados na literatura.

Apesar dessas limitações, a convergência entre meta-análises independentes, especialmente para EPA-predominante e para vitamina D em DM2 com depressão, confere robustez razoável às conclusões centrais.

CONCLUSÃO

EPA-predominante e vitamina D emergem como **ferramentas relevantes, porém não milagrosas, da psiquiatria nutricional contemporânea**. As evidências apontam para:

- um **efeito antidepressivo pequeno a moderado** para AGPI n-3 com alta proporção de EPA, sobretudo em depressão maior e como adjuvante a antidepressivos;
- um **efeito pequeno, mas consistente**, da vitamina D na redução de sintomas depressivos em adultos, com maior magnitude em subgrupos com doses ≥ 2.000 – 4.000 UI/dia e em pacientes com DM2 e/ou provável deficiência basal de 25(OH)D.

O paradigma que se desenha não é o da suplementação universal, e sim o de **protocolos personalizados**, baseados em biomarcadores (25(OH)D), avaliação do eixo imunometabólico, gravidade do quadro depressivo e escolhas seguras de formulação e dose.

Em síntese, ômega-3 EPA-predominante e vitamina D não substituem o arsenal terapêutico da psiquiatria, mas **podem ampliar o horizonte terapêutico**, especialmente quando integrados a modelos de cuidado que enxergam o indivíduo em sua interseção entre cérebro, metabolismo e ambiente.

REFERÊNCIAS

1. **Liao Y**, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):190. doi:10.1038/s41398-019-0515-5.

2. **Wolters M**, Ströhle A, Hahn A. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention and treatment of depression: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2021;13(4):1070. doi:10.3390/nu13041070.
3. **Mocking RJT**, Harmer CJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e756. (dados resumidos a partir das revisões em [1,2]).
4. **Mikola T**, Marx W, Lane MM, Hockey M, Loughman A, Rajapolvi S, et al. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(33):11784-11801. doi:10.1080/10408398.2022.2096560.
5. **Putranto R**, Harimurti K, Setiati S, Safitri ED, Saldi SRF, Subekti I, et al. The effect of vitamin D supplementation on symptoms of depression in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Med Indones*. 2022;54(4):574-584.
6. **Putranto R**, Adhiatma K, Tarigan TJE, Rumende CM, Shatri H, Rengganis I, et al. Vitamin D levels and depression in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Med J Indones*. 2023;32(3):177-182. doi:10.13181/mji.oa.237005.
7. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-457.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
9. Kjaergaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res*. 2011;190(2-3):221-225.
10. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508-513.
11. **Li G**, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):757-767. doi:10.1210/jc.2013-3450.